

Untersuchungen über die Wirkung des Vitamins A auf
die Fertilität der Ratte

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wilhelm Weise

aus Leipzig

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550805_0038

Untersuchungen über die Wirkung des Vitamins A auf
die Fertilität der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt
von
Wilhelm Weise
aus Leipzig

Dekan: Professor Dr. med. Hugo Gasteiger

Referent: Professor Dr. med. Hanns-Werner Boschann

Korreferent: Professor Dr. med. Georg Hörmann



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 16. Juni 1964

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
Zur Geschichte des Vitamins A	1
Anatomie und Topographie der weiblichen Genitalorgane der Ratte	
I. Makroskopische Anatomie	5
II. Mikroskopische Anatomie	7
Physiologie der Genitalfunktionen der weiblichen Ratte	
I. Der Sexualzyklus der Ratte	10
II. Beschreibung der Abstrichbilder in den einzelnen Phasen des Sexualzyklusses der Ratte	14
Die psychische Brunst des Rattenweibchens	21
Der Ablauf der normalen Schwangerschaft bei der Ratte	24
Die Embryonalentwicklung der Ratten	30
Chemie und Vorkommen der Carotinoide und des Vitamins A	31
Die Standardisierung des Vitamins A	35
Vitamin-A-Mangel und Hypervitaminosis A	38
Die Epithelwirksamkeit des Vitamins A	40
Über die Wirksamkeit von Vitamin A auf Fertilität und den Foet	51
Problemstellung: Untersuchungen über die Wirkung des Vitamins A auf die Fertilität der Ratte	58
Versuchsanordnung und Durchführung	60
Versuchsergebnisse	62
Diskussion der Versuchsergebnisse	66
Zusammenfassung	70
Literatur	71

Zur Geschichte des Vitamins A

Die ältesten uns bekannten Nachrichten über Vitamin A reichen bis in die Zeit des 15. Jhd. v. Chr. zurück. Aus dem Ägypten jener Tage erwähnt ein Papyrus E b e r s bereits die Nachtblindheit und empfiehlt geröstete Ochsenleber als Heilmittel (1,2). Eine der Schriften des Corpus H i p p o c r a t i c u m verordnet ebenfalls Leber bei Nachtblindheit, weist aber ausdrücklich darauf hin, daß diese roh genossen werden müsse. Weiterhin wird aus dem China der Tang Dynastie über die Wirksamkeit von Lebergaben bei Sehstörungen berichtet.

Zu Beginn des 19. Jhd. wurde von verschiedenen Autoren über Ulzerationen und Xerosis der Augen bei unterernährten Kindern berichtet (3,4). Schon seit langem waren Krankheiten bekannt, die nach langdauernder, einseitiger Ernährung auftraten und sich durch Zufuhr bestimmter Nahrungsmittel beheben ließen. So behandelte Kapitän L i n d den Skorbut, die gefürchtete Krankheit der Seeleute, mit frischem Gemüse, Zitronen und Orangen (5). Neufundländische Fischer beobachteten eine Behebung ihrer Nachtblindheit nach Genuß von Kabeljau - oder Seemöwenleber (6).

Im Laboratorium von B u n g e stellte 1881 L u n i n experimentell das Vorhandensein lebensnotwendiger Substanzen in der Nahrung fest (7). Weitgehend gereinigte Lebensmittel schienen von diesen Stoffen befreit und so für die Ernährung ungünstiger zu sein. Dem holländischen Arzt E i j k m a n gelang es, eine der Beriberi des Menschen ähnliche Erkrankung bei Hühnern und Tauben durch ausschließliche Fütterung mit poliertem Reis hervorzurufen. Bei Zufütterung von gewöhnlichem, nicht poliertem Reis blieben die Krankheitserscheinungen aus (8). E i j k m a n dachte zunächst an einen toxischen Faktor im Reiskorn, der durch eine antitoxische Komponente aus dem "Silberhäutchen" des

Reiskornes neutralisiert würde (9). In jener Zeit der grossen Entdeckungen und Erfolge auf dem Gebiete der Infektionslehre und Seuchenbekämpfung lag der Gedanke an eine Noxe als Krankheitserreger sehr nahe, und es erschien nicht ohne weiteres einleuchtend, daß auch das bloße Fehlen eines lebenswichtigen Stoffes Krankheit erzeugen könne. G r i j n s hat dann als erster diese Tatsache erkannt und den Begriff der Mangelkrankheit klar umrissen (10). Bei Ernährungsversuchen fand S t e p p einen lebenswichtigen Wachstumsfaktor, den er aus dem Nahrungsfett mit Alkohol und Äther extrahieren konnte (11). Den endgültigen Beweis für das Vorhandensein "akzessorischer Nährstoffe" in den Nahrungsmitteln, lieferte H o p k i n s im Jahre 1912 durch seine klassisch gewordenen Versuche. Er fütterte Ratten mit einem sorgfältig gereinigten Gemisch aus Kasein, Stärke, Rohrzucker und Mineralien. Bereits nach kurzer Zeit kam es zum Wachstumsstillstand. Durch Zugabe einer geringen Menge Frischmilch (3,0 ml/Tag), deren Trockengewicht insgesamt nur 4% der Gesamtnahrung ausmachte, konnte das normale Wachstum wiederhergestellt werden (12).

C. F u n k isolierte 1912/13 aus dem Reishäutchen einen Stoff, mit dem er die Beriberi behandeln konnte (13). Dieser Faktor, der reichlich Stickstoff enthielt, wurde als Amin angesehen. Da es sich um einen lebensnotwendigen Stoff handelte, prägte C. F u n k den Begriff der lebensnotwendigen Amine, der Vitamine. Dieser Begriff wurde später dann auch für andere derartige Substanzen verwendet (14). Von F u n k wurde auch die Bezeichnung A v i t a m i n o s e n , als Sammelbegriff für solche Mangelerkrankungen, vorgeschlagen und eingeführt, die durch das Fehlen von Vitaminen bedingt sind. Er rechnete Skorbut, Beriberi und Pellagra zu den Avitaminosen.

M c C o l l u m und D a v i s erzielten bei jungen Ratten mit einer Eiweiß-Kohlehydrat-Salz-Diät nach längerer Zeit einen Wachstumsstillstand, der sich nach Zufütterung eines

Ätherauszuges aus Butter und Eiern beheben ließ (15). Dagegen gelang dieses nicht bei Zugabe eines solchen Auszuges aus Schweinefett, Oliven- oder Baumwollöl (16-18). Osborn und Mendel kamen bei ähnlichen Versuchen zu etwa den gleichen Ergebnissen (19,20). Dabei zeigten ihre Tiere außer dem erwähnten Wachstumsstillstand unter der Mangel diät auch ulzeröse Augenerkrankungen (Xerophthalmie), die von den Autoren auf Grund der Superinfektion jedoch als bakteriell entstanden gedeutet wurden. McCollum und Kennedy konnten an Hand ihrer Experimente schließlich nachweisen, daß zwei wachstumswirksame Faktoren vorliegen müssen: "fettlöslich A" und "wasserlöslich B" (21). Funk und McCollum konnten durch Mangel an "wasserlöslichem B" bei Tauben Beriberi erzeugen (22).

Nach einem Vorschlag von Drummond wurde der Faktor "fettlöslich A" als Vitamin A, der Faktor "wasserlöslich B" als Vitamin B, und der, den Skorbut verhindernde bzw. heilende Stoff als Vitamin C bezeichnet (23). Mellanby und etwas später auch McCollum gelang es dann, den antirachitisch wirksamen Faktor, der fettlöslich ist und Vitamin D genannt wurde, von Vitamin A zu trennen (24, 25, 26-28). Ebenso wurden neben dem antiberiberi wirksamen Vitamin B eine Reihe weiterer Substanzen im Laufe der intensiv einsetzenden Forschung entdeckt, die heute den Vitamin-B-Komplex bilden.

Steensbock konnte im Jahre 1920 zeigen, daß verschiedene Tierarten das Vitamin A aus einer als Provitamin bezeichneten Substanz, dem Carotin, synthetisieren können (29). Seine Ergebnisse konnten erst neun Jahre später durch v. Euler und Karrer bestätigt werden (30).

In den nun folgenden Jahren konnte durch Karrer und Mitarbeiter das Vitamin A fast rein dargestellt und seine

Konstitution als Abkömmling des β -Carotins aufgeklärt werden (31-36). Dennoch vergingen bis zur vollsynthetischen Darstellung des Vitamins A, die O. I s l e r und Mitarbeitern gelang, noch fast 15 Jahre (37-39).

Neben den Vitamin-A-Mangelerkrankungen, die zur Entdeckung und Erforschung des Wirkstoffes führten, fiel schon relativ frühzeitig die toxische Wirkung der Substanz bei zu reichlichem Genuß vitamin-A-haltiger Nahrungsmittel auf. So wurde 1920 von S u z u k i die toxische Wirkung grosser Mengen Lebertrans beobachtet und beschrieben (40). Der Autor führt die Toxizität allerdings allein auf die Verunreinigung des Trans zurück. Außerdem muß natürlich neben der Vitamin-A-Wirkung auch eine solche des ebenfalls im Lebertran enthaltenen Vitamins D berücksichtigt werden. Bald aber konnte die schädliche Wirkung zu hoher Vitamingaben sicher erkannt werden. So beobachtete H a r t w e l l 1927 bei Ratten nach Verabfolgung großer Mengen Lebertrans Schwierigkeiten beim Werfen und profuse Blutungen in der Nachgeburtperiode, die oft zum Tode der Tiere führten (41). Den schädigenden Effekt stark vitamin-A-haltiger Nahrungsmittelkonzentrate stellten auch H a r r i s und M o o r e fest. Sie sahen einen starken Gewichtsverlust und Hautveränderungen bei ihren Tieren, wenn sie sie einige Zeit mit einer entsprechenden Diät ernährt hatten (42). Eine Reihe weiterer Forscher kam zu ähnlichen Ergebnissen (43-45). In den letzten Jahren, in denen auch von Laien mit nicht rezeptpflichtigen Vitaminpräparaten "Therapie" betrieben werden kann, (Vitamine sind gut - also viel davon nehmen), ist das Interesse an der Toxizität dieser Stoffe ständig gewachsen.

Anatomie und Topographie der weiblichen Genitalorgane der Ratte

I. Makroskopische Anatomie (nach 46-48)

Innerhalb der Ordnung der Nagetiere (Rodentia, Glires) stellen die Murieden eine allorts weit verbreitete Familie dar. Zu ihnen gehören Maus, Ratte und Goldhamster. Alle drei zählen neben Meerschweinchen und Kaninchen zu den bevorzugten Laboratoriumstieren.

Die der Fortpflanzung dienenden inneren Organe beschränken sich beim Rattenweibchen nicht auf das kleine Becken, sondern reichen weit in den Bauchraum hinein. Die Ovarien liegen in Höhe des kaudalen Nierenpols. Sie sind länglich gestaltet, durch eine Kerbung am lateralen Rande geteilt und von einer Kapsel umgeben. Diese Ovarialkapsel haftet medial am Mesovarium, lateral am Hilus ovarii. An diesem Hilus treten auch die versorgenden Blutgefäße und Nervenfasern an das Ovar heran. Das fettreiche Mesovarium setzt an der Hinterwand der Bauchhöhle an und bildet den obersten Abschnitt einer Mesenterialplatte, die sich nach unten als Mesotubarium zum Mesometrium fortsetzt.

Der untere Pol der Eierstockkapsel wird vom Infundibulum der Tube zapfenförmig durchsetzt. An der Tube werden insgesamt vier Abschnitte unterschieden. An das Infundibulum schließt sich die Ampulle an, die bei der Ratte in Form mehrerer Schlingen angelegt ist und fast den gesamten Raum zwischen Ovar und Uterushorn der entsprechenden Seite ausfüllt. Ihr Lumen ist weit, die Wandung dünn. Der Eileiter mündet schließlich über einen englumigen Isthmus und einen kurzen intramuralen Teil etwas distal von der Spitze in das Uterushorn ein.

Die paarigen Cornua uteri sind bei der Ratte ca. 4-5 cm lang und verlaufen gestreckt von dorsal proximal (Ovarial-

gend) nach ventral distal zur Mitte. Sie sind beim geschlechtsreifen Tier hochrot und schwanken in ihrer Dicke nur wenig. Ihr Durchmesser beträgt im Durchschnitt 4-5 mm. Bei fehlender Ovarialfunktion sind die Uterushörner dagegen sehr blaß und oft nur stecknadeldick. Das Mesenterium setzt an der Dorsalfläche an und führt Gefäße und Nerven heran.

Die Vereinigung der M ü l l e r'schen Gänge erfolgt nun in dem sich an die Cornua uteri anschließenden, unpaaren Teil der Gebärmutter (Pars indivisa uteri). Dieser Teil des Uterus ist bei der Ratte völlig einheitlich und im Gegensatz zur Maus durch kein Septum mehr unterteilt. Die Pars indivisa uteri ist ca. 0,5 cm lang und läßt eine Unterteilung in ein Corpus und in eine Cervix uteri zu. Eine Portio uteri bzw. ein der Pars vaginalis der Maus entsprechender Cervixabschnitt fehlt dem Rattenweibchen.

Die Vagina ist etwa 2 cm lang und hat in ihrem weitesten Abschnitt einen Durchmesser von 0,5 cm.

Das Peritoneum zieht von der vorderen Bauchwand zum Blasen Hals, umkleidet die Blase und schlägt etwa in Höhe der Cervix uteri auf den Uterus um. So entstehen also zwei Buchten, je eine zwischen Bauchwand und Blase und zwischen Blase und Uterus. Das Bauchfell überzieht dann das Corpus uteri und geht anschließend auf das Rectum über. Zwischen beiden entsteht der kleine D o u g l a s'sche Raum.

Ebenso wie der Maus fehlt der Ratte eine Klitoris. Bei der Betrachtung der äußeren Geschlechtsteile der Ratte fällt aber ein besonders gut entwickeltes, kegelförmiges Zäpfchen auf, das von D r a h n als Clitorium bezeichnet wurde (49). Das Clitorium liegt zwischen dem Unterrand der Symphyse und der Vulva. Vom Scheideneingang bis zum After zieht der ca. 0,5 cm lange Damm.

II. Mikroskopische Anatomie

Der feingewebliche Aufbau des Ovars der geschlechtsreifen Ratte läßt zwischen dem eigentlichen Keimgewebe und einem Stützgewebe (Stroma ovarii) unterscheiden. Im Gegensatz zu anderen Säugetierarten (Kaninchen, Mensch) ist bei der Ratte nur wenig Stroma vorhanden (Typ: wenig Stroma - viel Reiffollikel nach C l a u b e r g (50)). Die schmalen, dünnen Stromastränge ziehen vom Hilus ovarii fächerförmig zur Peripherie. Dazwischen liegen - abhängig von der Zyklusphase - zahlreiche Follikel und Corpora lutea, die dem Ovar sein traubiges Aussehen verleihen.

Die Unterschiede des histologischen Bildes in den einzelnen Zyklusphasen werden gemeinsam mit den zyklusbedingten Veränderungen an den tieferen Abschnitten des Genitalschlauches im folgenden Kapitel beschrieben (siehe auch Tabelle 1).

Die Ovarialkapsel (Bursa ovarii) besteht aus zwei epithelialen Blättern, die histologisch der Serosa gleichen (Peritonealduplikatur). Dazwischen liegen wenige Lagen lockeren Bindegewebes (51). Die Kapsel sendet Bindegewebsstreifen aus, die gegen die Tube ziehen und ein oder zwei Tubenschlingen fixieren. F i s c h e l bezeichnet diese Partie als Mesenterium tubae (52). In dieses Mesenterium tubae sind mehrere glatte Muskelfasern eingelagert, die bei Kontraktion Eierstock und Eileiter einander annähern. Vom Hilus ovarii zur Spitze des Uterushornes zieht das kräftige Ligamentum proprium ovarii, das nach D r a h n in erster Linie für die Annäherung zwischen Ovar und Tube verantwortlich gemacht werden sollte (49). Es enthält reichlich glatte Muskelfasern.

Einen weiteren Haft - und Halteapparat des Ovariums stellt das Ligamentum suspensorium ovarii dar, das ebenfalls vom Hilus ovarii entspringt und am freien, vorderen Rande des

Mesenteriums entlangzieht, um unterhalb der Niere an der Dorsalwand der Bauchhöhle anzusetzen. Auch dieses Band ist von glatten Muskelfasern durchsetzt, die in die Ovarialkapsel ausstrahlen. Bei ihrer Kontraktion wird somit die Kapsel gespannt und gleichzeitig der Kapseldruck erhöht. Dieser Faserzug kann daher auch als *Musculus constrictor capsulae ovarii* bezeichnet werden. Alle diese Bänder und Muskelzüge haben eine wichtige Funktion bei der Aufnahme und dem Transport des beim Follikelsprung freigesetzten Eies.

Die einzelnen Tubenpartien zeigen einen unterschiedlichen, histologischen Aufbau. Die wenig gefaltete Schleimhaut des Infundibulums trägt ein einschichtiges Zylinderepithel. Der geschlängelt verlaufende, ampulläre Teil der Tube hat drei Wandschichten: Schleimhaut, Muskelschicht und Adventitia. Die Schleimhaut ist stark gefaltet und von niedrigem Epithel bedeckt. Die Epithelzellen tragen hier einen Besatz von Flimmerhaaren. Die Richtung der Flimmerbewegung erfolgt auf den Uterus zu (53,54). Die Muskulatur ist ringförmig angeordnet. Innerhalb des Isthmus trägt das Epithel keinen Zilienbesatz (55). Die Faltenanordnung der Schleimhaut verliert sich allmählich, während die Muskulatur uteruswärts an Stärke zunimmt. Die Tubenmuskulatur setzt sich schließlich mit dem intramuralen Abschnitt bis in die Uterusmuskulatur hinein fort. An der exzentrischen Tubenmündung liegt der kleine *Colliculus tubaris*, eine papillenförmig in das Uteruslumen hineinragende Vorwölbung.

Die Wand der Uterushörner zeigt folgende Schichtung: an das Endometrium schließt sich eine zirkulär verlaufende Ringmuskelschicht an, die von der folgenden Längsmuskelschicht durch einen schmalen Streifen gefäßreichen Bindegewebes (*Stratum vasculare*) getrennt ist. Die Schleimhaut der *Cornua uteri* ist mit typischem, einschichtigem Zylinderepithel bedeckt, das zum *Corpus uteri* hin in niedriges, kubisches Epithel übergeht. Im untersten Abschnitt der

Cervix finden wir geschichtetes Plattenepithel. Die einzelnen Epithelarten zeigen fließende Übergänge. Der unterste Abschnitt des unpaaren Uterusteiles ist drüsenfrei, und auch im Corpus uteri finden sich nur wenige, spärlich verzweigte Drüenschläuche. Im Gegensatz dazu sind in beiden Uterushörnern zahlreiche, geschlängelte, tubulöse Drüsen anzutreffen, die ebenfalls von niedrigem, kubischem Epithel ausgekleidet werden.

Die zyklischen Veränderungen des Endometriums werden zusammen mit denen der Scheide und des Ovars gemeinsam im folgenden Kapitel dargestellt.

Die Vagina wird von mehrschichtigem Plattenepithel ausgekleidet. An die vollkommen drüsenfreie Mucosa schließt sich eine dünne Schicht glatter Muskelfasern an, in der einige, wenige elastische Fasern nachweisbar sind. Zahlreiche Längsfalten ragen in das Lumen der Scheide hinein. In der Wand der Vagina sieht man sehr zahlreiche Blutgefäße, ohne aber die Ausbildung eines eigentlichen Schwellkörpers erkennen zu können.

Unter dem als Clitorium (49) bezeichneten Zäpfchen liegen die beiden Clitorialdrüsen dicht nebeneinander und haben einen gemeinsamen Ausführungsgang. Dieser mündet gemeinsam mit dem der Fossa clitoridis, einem von Schleimhaut ausgekleideten Blindsack, auf der Spitze des Clitoriums. In die Fossa clitoridis mündet die Urethra, so daß also durch deren Ausführungsgang der Urin ausgeschieden wird.

Physiologie der Genitalfunktionen der weiblichen Ratte

Die Genitalfunktionen der domestizierten Tiere weicht wesentlich von derjenigen wildlebender Tiere ab. Der Wechsel der Jahreszeiten und die sich laufend verändernden Umweltbedingungen üben oft einen nachhaltigen Einfluß auf die Fortpflanzungstätigkeit wildlebender Tiere aus. Bei den Tieren hingegen, die mehr oder weniger stark unter dem Einfluß des Menschen stehen, bewirkt die Konstanz der Lebensbedingungen eine ständige Fortpflanzungsbereitschaft, die das ganze Jahr lang anhält. Die gleichen Verhältnisse finden wir auch bei unseren Laboratoriumstieren.

I. Der Sexualzyklus der Ratte

Die Wirkung der inneren Sekrete eines hormonal aktiven Organs kann an den Veränderungen, die sie an ein oder mehreren Erfolgsorganen hervorrufen, abgelesen werden. So läßt sich auch die innersekretorische Tätigkeit des Ovars am Funktionszustand des Genitalschlauches ablesen. Während der gesamten Zeit der Geschlechtsreife wiederholen sich beim Rattenweibchen in rhythmischem Wechsel bestimmte Funktionsabläufe, die auf entsprechenden Vorgängen im Ovar beruhen. Dabei lassen sich ganz allgemein zwei Phasen des Geschlechtszyklus unterscheiden, die von der Wirkung zweier wechselweise vom Ovar unter dem Einfluß des Hypophysenvorderlappens produzierter Hormone hervorgerufen werden (56):

1. Follikelphase im Ovar - Proliferationsphase im Genitalschlauch
2. Corpus luteum-Phase - Transformationsphase bzw. Sekretionsphase im Genitalschlauch

Die erste Phase ist also durch das Regime des Follikelhormons, die zweite durch das des Corpus luteum-Hormons bedingt. Einen solchen diphasischen Zyklus, bei dem Follikel-

phase und Corpus luteum-Phase regelmäßig miteinander abwechseln, nennt man Genitalvollzyklus oder Funktionszyklus.

Unter den Nagern weisen Maus, Ratte und Meerschweinchen einen derartigen Zyklus auf. Einige andere Vertreter dieser Ordnung zeigen dagegen unvollständige, östrische Zyklen, bei denen es nach der Follikelreife nur zur Ausbildung von Corpora lutea kommt, wenn eine Kohabitation stattgefunden hat. Solche unvollständigen Zyklen finden wir bei Kaninchen und beim Frettchen.

Die Dauer eines vollständigen Zyklus ist bei den einzelnen Tierarten verschieden. Bei Maus und Ratte beträgt die Dauer eines Genitalvollzyklus nach C l a u b e r g 9-10 Tage (57). Bei diesen Tieren können intermittierend auch unvollständige Zyklen zwischengeschaltet werden. Diese laufen in 4-5 Tagen ab. Andere Autoren kamen zu anderen Resultaten. So geben A l l e n (58), L o n g und E v a n s (59) die Zyklusdauer der Ratte mit 4-6 Tagen an und P r e i s s e c k e r (47) ebenso wie A s c h h e i m und Z o n d e k (60) mit 6-8 Tagen.

Eine gewisse zeitliche Fixierung bestimmter hormonal ausgelöster zyklischer Vorgänge am weiblichen Genitale ist bei den Primaten (Mensch, Affe) durch die regelmäßig auftretende Menstruationsblutung leicht möglich. Diese zeigt normalerweise jeweils das Ende eines vorher abgelaufenen Genitalvollzyklus an, der hier auch Menstruationszyklus genannt wird.

Den kleinen Nagern fehlt die Menstruationsblutung. Bei Ausbleiben einer Schwangerschaft wird die nicht sehr charakteristisch, sekretorisch veränderte Uterusschleimhaut nicht ausgestoßen, sondern zurückgebildet. Gelegentlich auftretende Blutungen aus dem Genitale beruhen auf Diapedeseblutungen aus der stark hyperämischen Schleimhaut.

Der Einfluß der Ovarialhormone auf die einzelnen Abschnitte des Genitalschlauches ist verschieden stark ausgeprägt. Ebenso finden sich Unterschiede bei den einzelnen Tierarten. Eine besonders auffällige Wirkung des Follikelhormons zeigt die Scheidenhaut von Ratte und Maus (60), während das Corpus luteum - Hormon die deutlichsten Veränderungen an der Uterusschleimhaut des Kaninchens hervorruft (61).

Die Vorgänge am Vaginalepithel und damit die zyklischen Veränderungen des Ovars von Ratte und Maus können mit Hilfe von vaginalen Abstrichen leicht verfolgt werden. Dabei ist ein regelmäßig wiederkehrendes Stadium kernloser, verhornter Plattenepithelien (Schollenstadium nach A s c h h e i m - Z o n d e k (60)) besonders charakteristisch. Im Ablauf des Genitalzyklus der Ratte fallen die Follikelreife im Ovar, das Schollenstadium der vagina und das psychische Verhalten des Tieres im Sinne der Brunst zeitlich zusammen. Dieser einheitliche Komplex wurde als " Ö s t r u s " bezeichnet. Ausgehend von diesem Befund wurde nun der Sexualzyklus der Ratte entsprechend dem ovariellen Geschehen in folgende Stadien eingeteilt:

- | | |
|--------------|-----------------------|
| 1. Diöstrus | = Ruhestadium |
| 2. Proöstrus | = Proliferationsphase |
| 3. Östrus | = Brunst |
| 4. Metöstrus | = Abbauphase |

Der Östrus zeigt also im Gegensatz zur Menstruationsblutung den Höhepunkt des Genitalzyklus und nicht dessen Ende an.

In der folgenden Tabelle I werden die Vorgänge im Ovar und die dadurch bedingten Veränderungen am Genitalschlauch während der einzelnen Zyklusphasen gemeinsam dargestellt (62):

Ovar	Uterus	Vagina	Vaginal- abstrich
<u>I. Diöstrus</u>			
Kleine bis mittlere Follikel, Corpora lutea früherer Zyklen	Enges Lumen schmale Drüsensschläuche, mittelhohe Epithelien	Einreihige Basalzellschicht, 1-2 Reihen polygonale Zellen, 1-2 Reihen schleimhautsezrierender Zellen	Schleim, Leukozyten und wenig Epithelzellen
<u>II. Proöstrus</u>			
Zunehmende Vergrößerung der Follikel, Corpora lutea früherer Zyklen	Zunehmendes Wachstum von Muscularis und Mucosa uteri; Ausbildung eines hohen Epithels	Aufbau des Vaginalepithels auf 8-10 Reihen polygonaler Zellen, deren oberste Reihen zu verhornen beginnen und abgestoßen werden; keine Schleimsekretion	Schleim und Leukozyten nehmen ab, Epithelien zu, bis reines Epithelstadium erreicht ist; dann Auftreten von keratinisierten Epithelien (Schollen) in steigendem Maße
<u>III. Östrus</u>			
Große Follikel, Follikelsprung, Beginn der Corpus luteum Bildung	Voll ausgebildete Proliferationsphase	Auf den Basalzellen 10-12 Reihen polygonaler Zellen; die obersten verhornten Zellen werden lamellenartig abgestoßen	Verhornte, kernlose Epithelien oder Schollen
<u>IV. Metöstrus</u>			
Kleine Follikel, frische Corpora lutea	Ausbildung der Sekretionsphase (bei Maus und Ratte wenig charakteristisch)	Abstoßung der oberen von Leukozyten durchsetzten Schichten bis zur Basalschicht	Wiederauftreten von Leukozyten, Epithelien und Schleim, bis das Diöstrus stadium erreicht ist.

Tabelle 1: Der Östruszyklus von Ratte und Maus
(nach H o h l w e g)

II. Beschreibung der Abstrichbilder in den einzelnen Phasen des Sexualzyklus der Ratte

Auf Grund der unterschiedlichen, zellenmäßigen Zusammensetzung der Vaginalabstrichbilder ist eine weitgehende Unterteilung der einzelnen Stadien des Sexualzyklus beim Rattenweibchen leicht möglich. So unterscheidet J a w o r s - k i (63):

1. Diöstrus

- a) Diöstrus verus
- b) Diöstrus terminalis

2. Proöstrus

- a) Proöstrus debutant = beginnender
- b) Proöstrus moyen = mittlerer
- c) Proöstrus terminalis = endender

3. Östrus

4. Metöstrus

5. Postmetöstrus

Die Vaginalabstriche der Ratte lassen während dieser einzelnen Phasen des Zyklus etwa folgendes erkennen:

1. Diöstrus

a) Diöstrus verus

Am Anfang des Diöstrus verus findet sich im Vaginalabstrich reichlich Schleim. Dazwischen sind kleine Zellen von ca. 10 Durchmesser eingelagert. Sie haben ein helles Zytoplasma und dichte dunkel granulierte Kerne. Nach H a r t m a n n (64) sollen sie extravaginale Ursprungs sein und aus der Cervix uteri stammen. Außerdem liegen zahlreiche Leukozyten in dichten Knäulen beieinander. Vaginale Zellelemente sind nur spärlich vorhanden. Das Gesamtbild des Ausstriches macht zu diesem Zeitpunkt einen uneinheitlichen ("unreinen") Eindruck.

b) Diöstrus terminalis

Der zuvor erwähnte unreine Charakter des Abstrichbildes verliert sich in der zweiten Phase des Diöstrus. Die Schleimbeimengung tritt gegenüber jetzt reichlich vorhandenen Zellelementen zurück. Bei letzteren handelt es sich vor allem um Plattenepithelien mit mittelgroßen, rundlichen Kernen. Die Anzahl der Leukozyten wird geringer.

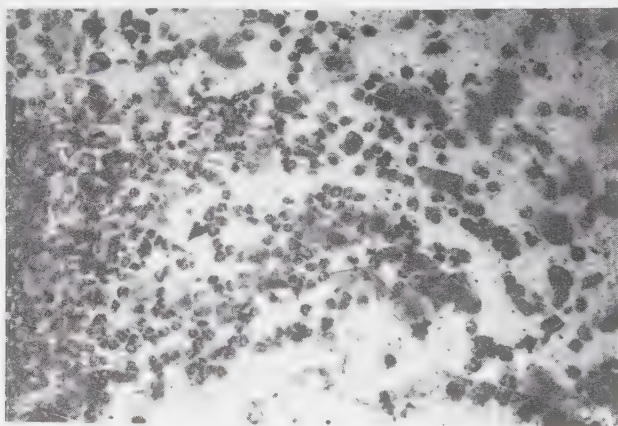


Abb. 1: Diöstrus terminalis

Für die meisten Untersuchungen ist eine Unterscheidung in Diöstrus verus und terminalis nicht erforderlich. Auch im Rahmen dieser Arbeit wurde lediglich das Diöstrusstadium als solches bestimmt.

Die Dauer der einzelnen Zyklusphasen wird nicht einheitlich angegeben. Außerdem ist auch mit einer großen individuellen Schwankungsbreite selbst bei den unter konstanten Lebensbedingungen gehaltenen Laboratoriumstieren zu rechnen. Immerhin darf als ungefährender Durchschnittswert für das Diöstrusstadium der Ratte eine Zeitspanne von 50 bis 60 Stunden angenommen werden (47).

2. Der Proöstrus

Am Ende des Diöstrus beginnt das Corpus luteum zu degenerieren, und gleichzeitig reift eine Anzahl neuer Follikel heran. Damit ist die Ruhephase des Vaginalepithels vorüber, und es kommt zu einer Differenzierung der obersten Schichten dieses Epithels. Die Zellen des Proöstrus sind abgerundet und haben einen Durchmesser von 10 bis 18 μ . Sie zeigen ein durchsichtiges, homogenes Protoplasma, in dem man vereinzelt feinkörnige Granula findet. Die runden Kerne, deren Chromatin gleichmäßig verteilt ist, erscheinen kompakt und homogen. Man sieht verschiedentlich Kernteilungen und zweikernige Zellen. Die Zellgrenzen sind durch Protoplasmasäume deutlich erkennbar. Die Leukozyten sind jetzt fast vollständig verschwunden. Der Abstrich bietet ein einheitliches Bild.

Im Proöstrus setzen nun zwei parallel laufende Vorgänge ein:

1. die Pyknose und Karyorrhesis der Kerne
2. eine fortschreitende Zunahme azidophiler Zellen (Schollen)

Die Pyknose der Kerne deutet sich anfänglich in einer Kernverdichtung an. Später verdünnern die Kerne mehr und mehr, bis sie schließlich nur noch als dunkle Flecke erkennbar sind. Bei dem Vorgang der Karyorrhesis wird der Kerndurchmesser nicht verkleinert, sondern die Kerne werden homogen und hellen sich im Zentrum zunehmend auf. Die Kernmembranen werden dunkler.

Am Ende des Proöstrus sollen etwa 70 bis 90% der basophilen Zellen Karyopyknose und Karyorrhesis aufweisen (63). Auch die übrigen Kernmembranen lassen unregelmäßige Fältelungen erkennen.

Gleichzeitig mit den Kerndegenerationen schreitet die Verhornung des Protoplasmas fort. Die vollständig verhornten,

kernlosen Plattenepithelien zeigen Azidophilie. Die kantigen, 20 bis 40 μ im Durchmesser großen Zellen werden "Schollen" genannt.

J a w o r s k i (63) hat nun auf Grund dieser Kernveränderungen und Azidophilie eine eingehendere Unterteilung des Proöstrus vorgenommen:

Proöstrus debutant	: Keine Kerndegenerationen, weniger als 10 % der Zellen sind Schollen
Proöstrus moyen	: Kerndegenerationen bei 40 bis 50% der Zellen, Schollen etwa 50%
Proöstrus terminalis	: Kerndegenerationen über 50%, Schollen 70%

Im Gegensatz zu J a w o r s k i stellte S i m o n (65) nach eingehender Prüfung der Vorgänge während des Proöstrus fest, daß Kerndegenerationen und Azidophilie nicht gleichzeitig auftreten, sondern Kernpyknose und Kernauflockerung der Karyorrhexie und Schollenbildung vorangehen. L a s c h e t (66) schloß sich nach Prüfung der Ergebnisse S i m o n 's dessen Anschauung an.

In den Untersuchungen dieser Arbeit wird als Proöstrus die reine Epithelphase angesehen (s. Abb. 2). Die Dauer des Proöstrus wird mit 12 bis 15 Stunden im Durchschnitt angegeben.

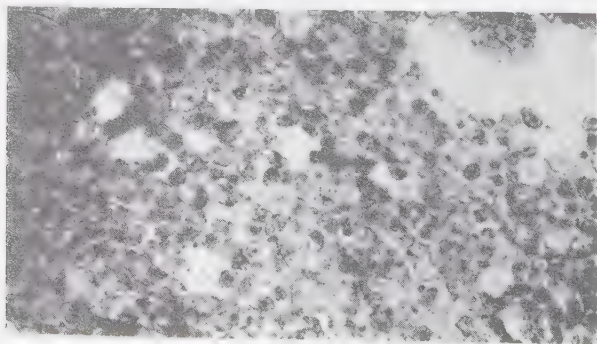


Abb. 2 Proöstrus

3. Der Östrus

Im Vollöstrusstadium findet man nur eine einzige Zellart: die Schollen. Es sind verhornte, azidophile Plattenepithelien, die zu Anfang noch vereinzelt Kernspuren aufweisen. Während des Hochöstrus sind sie aber kantig und völlig homogen.

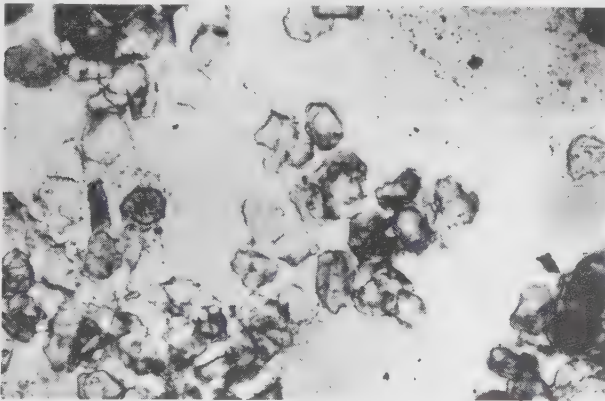


Abb.3: Östrus

In dieser Phase ist der Höhepunkt der Follikelhormonwirkung erreicht. Erst jetzt läßt das brünstige Tier das Männchen zum Coitus zu. Man nimmt an, daß diese Hornmassen den für das menschliche Geruchsempfinden unangenehmen Geruch abgeben (P r e i s s e c k e r), der aber das Rattenmännchen anlockt. Die Verhornung ist für die Befruchtung von großer Bedeutung. Durch Vermischung der Hornmassen mit dem Sperma entsteht ein fester Klumpen (Vaginalpfropf, vaginal plug), der die Vagina nach außen verschließt. Er bleibt 18 bis 24 Stunden kleben. Ein mikroskopischer Schnitt durch den Vaginalpfropf zeigt eine homogene Sekretmasse, an deren Peripherie Epithelien liegen und an dessen uterinem Pol einige Samenfäden hängen (47).

Die Epitheldesquamation schreitet solange fort, bis die Granulosaschicht erreicht ist und das Vaginalepithel nur noch 5 bis 6 Schichten aufweist. Die Dauer des Ostrusstadiums beträgt beim Rattenweibchen durchschnittlich 30 Stunden.

4. Der Metöstrus

Die Verkäsung der Hornmassen schreitet im Metöstrus zunehmend fort. Das Abstrichbild zeigt auch schon wieder Leukozyten und kleinere, basophile Zellen. 40 bis 60% der Zellelemente bestehen jedoch noch aus Schollen. Mit fortschreitendem Metöstrus nehmen die basophilen Zellen zu. Die Zusammensetzung des Zellbildes im Metöstrus wechselt somit sehr stark, je nachdem wieviel Zeit seit dem Brunststadium verstrichen ist.

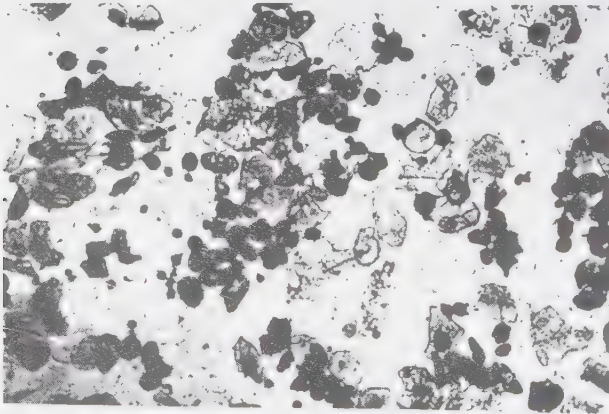


Abb. 4: Metöstrus

5. Der Postmetöstrus

In dieser Phase des Vaginalzyklus überwiegen bei weitem die Leukozyten und erreichen maximale Werte. Sie liegen zumeist in kleineren oder größeren Haufen beieinander. Zwischen finden sich auch Zellen vaginalen Ursprungs

mit dunklem Protoplasma und großem, rundem Kern. Die Übergänge zum Diöstrus sind fließend.

Die Unterscheidung von Metöstrus und Postmetöstrus entspricht der Einteilung in Metöstrus I und Metöstrus II nach A l l e n (58). Für die Fragestellung dieser Untersuchung ist eine so differenzierte Unterscheidung in diesem Stadium nicht erforderlich und wurde nicht vorgenommen. Metöstrus und Postmetöstrus haben zusammen nur eine Dauer von ca. 6 Stunden.

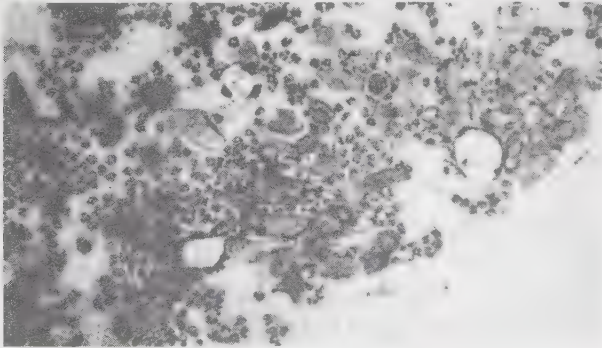


Abb.5 : Postmetöstrus

Die psychische Brunst des Rattenweibchens

Mit dem Höhepunkt der Follikelhormonproduktion und dem nachfolgenden Follikelsprung sind die Erscheinungen der psychischen Brunst bei den weiblichen Tieren gekoppelt. Meist macht sich das Brunststadium schon äußerlich durch eine Rötung und Schwellung der Vulva und des Introitus vaginae, sowie durch eine trockene, bröckelige Beschaffenheit des vaginalsekretes bemerkbar. Gleichzeitig lassen die Rattenweibchen einige arttypische Veränderungen in ihrem Verhalten gegenüber den sexuell erregten Männchen erkennen. Sie zeigen das Phänomen der Kopulationsbereitschaft.

Das psychische Verhalten des brünstigen Rattenweibchens hat K u n (67,68) an Hand seiner Untersuchungen über die künstliche Auslösbarkeit des Brunstphänomens sehr eingehend beobachtet. Er beschreibt springende, fahrige Bewegungen bei den brünstigen Weibchen, die von plötzlichem, ruckartigem Stillstehen unterbrochen werden. Hinzu kommt ein heftiges Zittern der Ohren und als sogenanntes Hauptsymptom der charakteristische "Lordorsereflex". Dieser besteht in einer sattelförmigen Einbiegung des Rückens beim Aufsprung des Männchens. Ähnliche Beobachtungen wurden von S t e i n a c h (69) und R z e h u l k a (70) gemacht.

K u n konnte bei kastrierten Rattenweibchen das Brunstphänomen künstlich durch Zufuhr von Östrogenen hervorrufen. Er gibt eine Dosis von 50 μ g Östradiolbenzoat an, die ausreicht, um bei allen Tieren einer Versuchsreihe die psychische Brunst auszulösen.

Außer von einer bestimmten Höhe des Follikelhormonblutspiegels ist die psychische Brunst aber noch von den nervösen Impulsen eines im Zwischenhirn gelegenen Erotisie-

regulationszentrums abhängig. D e y und Mitarbeiter (71,72, 73) konnten zeigen, daß durch Ausfall einer bestimmten Hirnregion Ererotlosigkeit ohne Störung der Keimdrüsenfunktion auftritt. Beim Meerschweinchen wurden elektrolitisch Läsionen in verschiedenen Regionen des Zwischenhirns gesetzt. Je nachdem, in welchem Gebiet die Zerstörungen lagen, waren unterschiedliche Reaktionen zu beobachten. Lag die Läsion rostral der Corpora mamillaria, oder wurde nur der Hypothalamus geschädigt, so trat eine isolierte Hemmung des Geschlechtstriebes ein, ohne daß die Keimdrüsen der Versuchstiere irgendwelche Veränderungen erkennen ließen. Es ist daher anzunehmen, daß ein in dieser Region gelegenes Erotisierungszentrum zerstört wurde. Auch klinische Beobachtungen am Menschen weisen auf die Existenz eines solchen Erotisierungszentrums hin. S t i e r (74) berichtet über völliges Schwinden von Potenz und Libido bei Patienten, die bestimmte Schädeltraumen erlitten. D r i g g s und S p a t z beschrieben einen Fall von sexueller Frühreife im Alter von 3 Jahren (75), der bei der Sektion eine kirschgroße Vorwölbung am Boden des dritten Ventrikels aufwies.

Für die Auslösung des Geschlechtstriebes sind demnach zwei Reaktionsmechanismen notwendig:

1. der Anstieg des Keimdrüsenhormonspiegels im Blut auf eine bestimmte, wirksame Höhe und
2. die Ansprechbarkeit des Erotisierungszentrums.

Das hier erwähnte Erotisierungszentrum darf nicht mit dem von H o h l w e g und J u n k m a n n postulierten Sexualzentrum gleichgesetzt oder verwechselt werden. Das Sexualzentrum, das ebenfalls im Zwischenhirn gelegen ist, reguliert die Tätigkeit der Keimdrüsen durch Beeinflussung der gonadotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens. Innerhalb dieses Regulationsmechanismus führt das

Absinken des Follikelhormonspiegels im Blut durch Vermittlung eines nervösen Rezeptors zu einer Steigerung der gonadotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens, während umgekehrt eine Erhöhung des Follikelhormonspiegels eine Hemmung der Gonadotropinproduktion bewirkt (76, 77, 78). Eine Zerstörung der Gebiete des Sexualzentrums im Zwischenhirn führt im Gegensatz zu einer Läsion des Erotisierungszentrums zur Atrophie der Keimdrüsen, der dann das Erlöschen des Sexualtriebes folgt. (79,80)

Der Ablauf der normalen Schwangerschaft bei der Ratte

Die rasche Generationsfolge, die zahlreiche Vertreter der Nagetierordnung aufweisen, läßt diese für viele Untersuchungen im biologischen Labor besonders geeignet erscheinen. Eine kurze Übersicht über die Tragzeit und Wurfgröße der gebräuchlichsten Laboratoriumstiere gibt die folgende Tabelle (47):

	Beginn der Fortpflanzungsfähigkeit im Alter von (Wochen)	Trächtigkeitsdauer (Tage)	Wurfgröße (Tierzahl)	Würfe pro Jahr
Weißer Maus	6-12	21-24	bis 20	8-9
Weißer Ratte	12-16	21	8-10	8-9
Goldhamster	6- 7	16	6-12	7-8
Hamster	10-12	16-19	6- 8	4-5
Meerschweinchen	8-12	60	2- 3	3
Kaninchen	6- 9 Mon.	28-32	6- 9	4-5

Tabelle 2: (in Anlehnung an P r e i s s e c k e r)
Angaben über den Beginn der Fortpflanzungsfähigkeit, Tragzeit und Wurfgröße einiger Laboratoriumstiere.

Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Ratten beginnt die Geschlechtsreife im Alter zwischen 50 und 60 Tagen (81). L o n g und E v a n s fanden, daß sich die Vagina in der Regel um den 72. Tag post partum öffnet und die erste Ovulation etwa um den 77. Tag einsetzt (59). Von diesem Zeitpunkt an laufen dann regelmäßige rhythmische Genitalzyklen ab, bis ungefähr im Alter von 15 bis 18 Monaten beim Rattenweibchen die Menopause eintritt.

Während der Fortpflanzungsperiode kann es zu zahlreichen Schwangerschaften kommen, da sofort nach der Beendigung der Geburt eine neue Ovulation erfolgt und der Ratte ein Puerperium fehlt.

Auf Grund vergleichender Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß das Fortpflanzungsoptimum des Rattenweibchens etwa im Alter von 120 bis 180 Tagen erreicht wird (82). Tabelle 3 zeigt die Anzahl der Würfe, die Wurfgröße und das Geburtsgewicht der Jungen in Abhängigkeit vom Alter der Mütter bei Ratten (82).

Nr. der Versuchsgruppe	Alter der Mütter zu Beginn der Fortpflanzungstätigkeit in Tagen	Anzahl der erzielten Würfe	Anzahl der Jungen	Gesamtgewicht der Neugeborenen in Gramm
1.	90-120	27	232	989,5
2.	120-180	36	326	1 449,0
3.	180-330	17	143	693,0
4.	330-450	5	38	172,5

Tabelle 3: (modifiziert nach K i n g)
Abhängigkeit der Fertilitätsrate vom
Alter der Muttertiere bei Ratten

Scheinschwangerschaften kommen beim Rattenweibchen unter physiologischen Bedingungen nach unfruchtbaren Paarungen vor. Nach H a g e m a n n ist eine solche Scheinschwangerschaft außerdem durch folgende Kunstgriffe lösbar (83):

1. Irritierung der Zervix mit einem stumpfen Gegenstand (Sonde ectr.)
2. Elektrische Reizung der Vagina

3. Intensive elektrische Reizung der hypothalamischen Zentren des Tieres.

Der erste Follikelsprung entspricht dem Zeitpunkt der vollen Entwicklung des Geschlechtsapparates. Über die Zahl der bei einer Ovulation springenden Follikel herrscht keine Übereinstimmung.

S o b o t t a und B u r c k h a r d (84) geben für beide Ovarien im Durchschnitt 13 Follikel an, L o n g und E v a n s (59) rechnen mit 9-10, während D o n a l d s o n (85) 18 als Maximum ansieht.

Die Dauer bzw. der genaue Zeitpunkt der Ovulation während der Östrusphase ist ebenfalls nicht eindeutig zu fixieren.

B l a n d a u (86) berichtet, daß bei Ratten, die bereits einmal geworfen haben, die Ovulation nach 11 Stunden beendet ist. Nur etwa 90% der gesprungenen Follikel gelangen in die Tuben (47). Die verbleibenden 10% gehen zu Grunde. Dem entspricht auch die Tatsache, daß die Zahl der Eikammern im Uterus nicht mit der der Gelbkörper im Ovar übereinstimmt (59,87).

Der Eiauffangmechanismus und der Transport der Eier bei Ratte und Maus ist dank der ausführlichen Untersuchungen F i s c h e l 's sicher bekannt (52). In der Interovulationsperiode liegt die Eikapsel dem Ovar schlaff an und wird erst kurz vor dem Follikelsprung durch Flüssigkeitsansammlung stark gespannt und vorgewölbt (88). Springen die Follikel, so treten die Eier nicht plötzlich aus, sondern werden von der zähen Follikelflüssigkeit auf der Ovarialoberfläche festgehalten. Durch die Tätigkeit der von F i s c h e l beschriebenen Muskelgruppen wird der Inhalt der Ovarialkapsel (Ei und Flüssigkeit) in die Tube hineingepreßt und gleichzeitig von dieser angesaugt. Durch die vermehrte Durchblutung und

auf Grund nervöser Beeinflussung wird eine kontinuierliche und rhythmische Kontraktion der Muskeln angeregt und damit eine Ansaugung und ein Weitertransport der Eier erreicht. Vom isthmischen Abschnitt der Tuben an erfolgt der Ei-transport allein durch Tubenperistaltik. Der Flimmerstrom des Tubenepithels, der dem Isthmus ohnehin fehlt (55), spielt für die Eiwanderung keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Die Eier machen in der Nähe des Uterus Halt, um erst am Ende der Furchungsperiode in diesen einzutreten. Die Zeit, die das Ei für seine Wanderung durch die Tuben benötigt, beträgt im Durchschnitt 3 Tage (47).

Die Befruchtung der Eier findet nach Lewis und Wright (89) meist etwa 15 Minuten nach der Paarung in der Ampulle statt. Die Spermien erreichen den während der Brunst mit Flüssigkeit gefüllten Uterus unmittelbar nach dem Coitus und dringen auch bis an den Oberrand der Uterushörner vor. Der Eintritt in die Tube gelingt jedoch nur wenigen von ihnen, so daß angenommen wird, daß nur die kräftigsten und lebensfähigsten Spermien an der Befruchtung teilhaben (83).

Die Implantation des befruchteten Eies erfolgt bei den Ratten und Mäusen antimesometral in einer Schleimhautkrypte, deren Wände sich rasch verdicken und den sogenannten Eibuckel bilden. Dieser nimmt bald so an Umfang zu, daß das Lumen des Uterushorns verschwindet. Schließlich verwächst der Eibuckel mit der mesometralen Uteruswand. Dieser Vorgang wurde von Duvall als Eiüberwanderung bezeichnet (90). Der Keim ist jetzt allseits von der durch die Schwangerschaft veränderten Uterusschleimhaut, Dezidua capsularis, umgeben.

Am Keim entsteht eine zapfenförmige Trophoblastenwucherung, von der unter ausgiebiger Zerstörung mütterlichen Gewebes die Plazentabildung ausgeht. Die Plazenta

liegt an der Seite des Mesometriums. Die Nager haben nach G r o s s e r (91) eine Plazenta haemochorialis discordalis. Makroskopisch bietet die Rattenplazenta das Bild einer knopfförmigen Scheibe. Das Uterusepithel dringt nämlich von allen Seiten unter die Plazenta vor, bis diese nur noch durch einen dünnen Stiel mit der Uteruswand in Verbindung steht. In der Achse dieses Stiels läuft ein dickeres arterielles Gefäß des mütterlichen Organismus.

Histologisch werden an der Plazenta ein mütterlicher Unterbau und ein fetales Plazentarlabrynth unterschieden. Der Unterbau besteht aus weiten, mütterlichen Gefäßen, Synplasmen und großen einkernigen Zellen, die am Ende der Trächtigkeit als Riesenzellen allein übrigbleiben. Das fetale Synzytium bildet ein dichtes, zusammenhängendes Netzwerk, dessen Maschen innig mit dem fetalen Kapillarnetz verwoben sind. Die Scheidewand zwischen mütterlichem und kindlichem Blut wird gegen Ende der Schwangerschaft sehr dünn. Dennoch bleibt eine vollständige Trennung beider Kreisläufe stets erhalten. Die fetalen Erythrozyten sind größer und bei Sublimatfixierung granuliert (92). Die sehr labilen und schwer fixierbaren Glykogenzellen der Mäuseplazenta fehlen der Ratte.

Die Geburtsdauer ist bei den Ratten unterschiedlich und von Wurfgröße, Alter der Rattenmutter und vorausgegangenen Geburten abhängig. Ein mittelstarker Wurf ist bei komplikationslosem Ablauf in ein bis zwei Stunden geboren. Die Ratte beißt die Nabelschnuren durch und frißt die Plazenten auf. Ein eigentliches Puerperium fehlt dem Rattenweibchen. Sofort nach dem Wurf kann es zu einer neuen Ovulation kommen, die bei entsprechender Befruchtung eine neue Trächtigkeit hervorrufen kann. B u r c k - h a r d (84) untersuchte das Mäusegenitale eingehend unmittelbar nach der Geburt. Dabei waren die Eikammern

im Uterus noch deutlich erkennbar. Die Ränder der Eikammern zeigten rege Epithelregenerationen, die in vermehrten Mitosen ihren Ausdruck fanden. Nach 24 bis 28 Stunden ist die Epithelialisierung der Wundflächen bereits vollständig abgeschlossen, während die Regeneration des Epithels erst nach 70 Stunden beendet ist. Die durch die Schwangerschaft bedingten Veränderungen des Bindegewebes ließen sich noch nach 120 Stunden nachweisen. Die rasche Rückbildung dient der Vorbereitung einer neuen Konzeption. Dabei erfordern die Regenerationsvorgänge im Uterus etwa den gleichen Zeitraum, den das befruchtete Ei benötigt, um den Weg durch die Tube zurückzulegen.

Die Embryonalentwicklung der Ratten

Nachdem durch Verschmelzung von Ei und Spermium die Zygote entstanden ist, setzt die Entwicklung des Embryos mit der ersten Zellteilung ein. Diese findet in der Tube, im Normalfall in der Ampulle, statt. Man kann annehmen, daß die Ausbildung des

2-Zellenstadiums	24 Stunden nach der Ovulation
4-Zellenstadiums	48 Stunden nach der Ovulation
8-Zellenstadiums	72 Stunden nach der Ovulation
16-Zellenstadiums	96 Stunden nach der Ovulation

beendet ist.

Der Eintritt der Blastozeele in den Uterus erfolgt 80 bis 108 Stunden nach der Kopulation. Den Beginn der Dezipidua-bildung finden wir zwischen dem 5. und 6. Tag nach der Paarung. Acht bis neun Tage danach zeigt sich schon eine differenzierte Keimplatte. Die Amnionbildung erfolgt am 9. Tag. Das erste Ursegment entsteht am 10. Tag und das zehnte am 11. Tag post coitum. Die Neuralplatte ist am 9. Tag ausdifferenziert und beginnt sich zum Neuralrohr zu schließen. Zwischen dem 11. und 15. Tag der Embryonalentwicklung entstehen die Glieder und der Schwanz. Die erste motorische Reaktion wird meist nach 15 Tagen beobachtet. Am gleichen Tage haben sich sämtliche Ursegmentpaare gebildet. Die Gaumenspalten schließen sich um den 18. Tag. Normalerweise erfolgt die Geburt nach 21 bis 23 Tagen Tragezeit (87, 81, 83).

Chemie und Vorkommen der Carotinoide und des Vitamins A

Das Vitamin A ist chemisch nahe verwandt mit einer Reihe von Pflanzenfarbstoffen, die nach dem gelben Farbstoff der Karotten als Carotinoide bezeichnet werden. Z e c h - m e i s t e r (93) hat die Carotinoide als fettlösliche, wasserunlösliche, stickstofffreie, ganz oder vorwiegend aliphatisch gebaute Polyenpigmente definiert. Einige dieser Carotinoide dienen dem Warmblüterorganismus als Provitamine bei der Vitamin-A-Synthese. Als Voraussetzung für die Provitaminwirkung eines Carotinoids wird ein charakteristischer C_6 -Ring angesehen, der mindestens an einem Molekülende vorhanden sein muß. Dieser C_6 -Ring steht chemisch in enger Beziehung zu den Duftstoffen des Veilchens (Jononen). Daher wird er auch als β -Jononring bezeichnet. Zu den wichtigsten Carotinoiden mit Provitaminwirkung gehören: β -Carotin, α -Carotin, γ -Carotin und Kryptoxanthin. Diese Reihenfolge entspricht gleichzeitig der biologischen Aktivität der einzelnen Verbindungen. Die Abbildung 6 zeigt die schematischen Formelbilder des Vitamins A, des β -Carotins und einiger verwandter Substanzen und deren relative, biologische Wirksamkeit (94).

Unter den Provitaminen hat das β -Carotin die größte biologische Wirksamkeit. Außerdem kommt diesem Farbstoff auch wegen seiner ausgedehnten Verbreitung in vielen Pflanzen und seinem daraus resultierenden mengenmäßigen Überwiegen gegenüber den anderen Provitaminen die größte Bedeutung zu.

Neben den Provitaminen wird aber auch bereits fertiges Vitamin A mit tierischen Fetten und Ölen, Milch, Eiern und inneren Organen, vor allem Leber und Nieren, dem Organismus zugeführt. Die größte Vitaminwirksamkeit hat

dabei das Vitamin A, dessen chemischer Aufbau einen un-
versehrten β -Jononring und eine in all-trans-Konfigura-
tion stehende Polyenseitenkette aufweist. Es wird diese

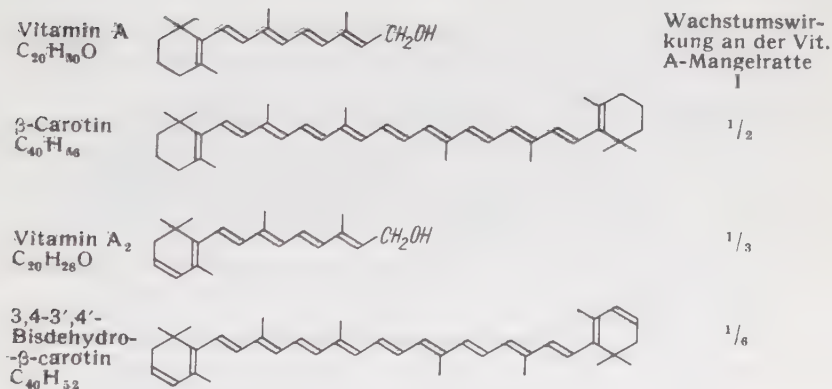


Abb.6: Chemie des Vitamins A und einiger verwandter
Substanzen und deren relative biologische
Aktivität (nach I s l e r).

Verbindung all-trans - vitamin A oder Vitamin A₁ oder
einfach Vitamin A genannt. Aber auch eine andere Mo-
lekülstruktur, wie sie teils natürlich vorkommende Ver-
bindungen, teils Zwischenprodukte der Vitamin-A-Synthe-
se aufweisen, läßt noch eine biologische Wirksamkeit zu.
Eine derartige Substanz stellt beispielsweise das 3,4-
Dehydro-Vitamin A dar, das im Jononring zwei Wasserstoff-
atome weniger trägt als das Vitamin A₁. Diese Verbindung
heißt Vitamin A₂ und kommt natürlich in Lebern von Süß-
wasserfischen vor. Nach S h a n t z (95) soll das Vi-
tamin A₂ etwa 40% der Wachstumswirkung von Vitamin A₁
besitzen.

Ebenfalls aus Fischleberölen konnte neben Vitamin A₁ und Vitamin A₂ ein weiterer Faktor isoliert werden, der auch eine deutliche Vitamin-A-Wirkung besitzt. Die Verbindung, deren Konstitution bisher noch nicht aufgeklärt werden konnte, wurde als Subvitamin A oder Vitamin A₃ bezeichnet. Sie soll eine Doppelverbindung weniger als das Vitamin A₁ tragen.

Die wichtigsten natürlichen Quellen des Vitamins A und seiner Provitamine sind nachfolgend zusammengestellt:

- VitaminA₁ : Hauptsächlich als Fettsäureester in Fischlebertran (Dorsch, Hai); Säugetierlebern, Eingeweiden von Meeresfischen, Milch, Rahm, Butter, Eigelb, Frauenmilch;
- Vitamin A₂: Leber von Süßwasserfischen;
- Carotine : Grüne Pflanzen (Luzerne), Gemüse (Karotten, Spinat, Grünkohl, Kresse, Tomaten, Lattich), Früchte (Kürbis, Hagebutten, Paprika, Aprikosen, Orangen), Palmöl.

Der Säugetierorganismus ist auf die Vitaminzufuhr angewiesen. Der tägliche Vitamin-A-Bedarf des Menschen wird unterschiedlich angegeben. Die Hygienekommission des Völkerbundes bezifferte die Höhe des Minimalbedarfes mit 4 000 IE Vitamin A pro Tag. In ausführlichen Untersuchungen hat v. D r i g a l s k i (96) den Vitamin A- und Carotinbedarf des Menschen bestimmt. Dabei kommt er zu Werten von 3 000 IE bis 6 000 IE Vitamin A/Tag oder 4 bis 5 mg Carotin/Tag. Diese Mengen stellen ein Optimum der Vitamin-A-Zufuhr für einen gesunden, erwachsenen Menschen dar.

Über den Mechanismus und den Ort des Umbaus von den Provitaminen zu Vitamin A im menschlichen Organismus ist trotz ausgedehnter Untersuchungen keine einheitliche Auffassung erzielt worden. Moore (97) war bereits 1931 der Meinung, daß beim Säugetier β -Carotin in der Leber zu Vitamin A umgebaut wird.

Dabei sollen in der Leber nachgewiesene Carotinasen eine bedeutende Rolle spielen. Mattson, Mehl und Deul (98) konnten demgegenüber an Hand ihrer Versuche mit Ratten zeigen, daß der Carotinumbau nach erfolgter Resorption in erster Linie in der Darmschleimhaut vor sich geht. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Glover, Goodwin und Morten (99). Ebenso ist es bisher noch unentschieden, ob dieser Umbau durch hydrolytische bzw. oxydative Spaltung der zentralen Doppelbindung des Carotinmoleküls (Hunter (100)) oder durch schrittweise Oxydation des Carotins von einem Molekülende her (Glover (101)) zustande kommt.

Die Standardisierung des Vitamins A

Zunächst wurde das als Wachstumsvitamin bezeichnete Vitamin A mit Hilfe des Wachstumstestes nach S h e r m a n (102, 103) testiert und die Wirksamkeit der Präparate in S h e r m a n - oder U. S. P. - (United States Pharmacopoe) - Einheiten angegeben. Bei dieser Testierung wurden die zu untersuchenden Substanzen Vitamin-A-frei ernährten Ratten 7 Tage nach Eintritt des Wachstumsstillstandes verabreicht. Eine relative, biologische U. S. P.-Einheit entspricht derjenigen Menge Vitamin A, die bei täglicher Verabfolgung des Vitamins innerhalb von 5 Wochen eine wöchentliche Gewichtszunahme der Ratten von 3,0 g bewirkt. Da die Förderung des Wachstums eine ganz unspezifische Wirkung des Vitamins A darstellt, ist die Fehlerbreite dieser Methode sehr groß. Statt in S h e r m a n - oder U. S. P.- Einheiten wurde später die Wirksamkeit der vitamin-A-Präparate in Gamma angegeben. 1931 wurde ein Gamma eines nach einer bestimmten Vorschrift dargestellten, kristallisierten Carotins als eine internationale Einheit (I.E.) bezeichnet. Es stellte sich jedoch bald heraus, daß kein reines Carotin, sondern ein Carotingemisch als Bezugssubstanz vorgelegen hatte. 1934 bestimmte die Hygienekommission des Völkerbundes das nun isolierte β -Carotin als Standardpräparat. Eine I.E. entsprach nunmehr der Wirkung von 0,6 Gamma reinen β -Carotins in Kokosnußöl oder derjenigen von 0,3 Gamma Vitamin A. Nach dem Council of Food of American Medical Association soll eine S h e r m a n - Einheit 0,66-0,80 I.E. entsprechen und einer Ratteneinheit gleichzusetzen sein. Eine U. S. P. - Einheit war ursprünglich als eine Internationale Einheit deklariert worden, soll aber nach genauester Prüfung nur 0,87 I.E. entsprechen.

Bereits 1934 wies v. D r i g a l s k i (104) darauf hin, daß der Begriff des "Wachstums"-Vitamins A nicht mehr aufrecht zu erhalten sei, da auch der Entzug anderer, unspezifischer Stoffe zu einem Wachstumsstillstand führe. Auf der Suche nach spezifischen Vitamin-A-Wirkungen wurde 1922 von E v a n s (105) die erste Beobachtung über eine Dauerbrunst bei Vitamin A frei ernährten Ratten berichtet. E v a n s nahm an, daß es sich hierbei um eine Verhinderung des Follikelsprunges auf Grund des Vitamin-A-Mangels handele. Demgegenüber konnten H o h l w e g und D o h r n (106) nachweisen, daß der Vitamin-A-Mangel eine Epithelveränderung an der Vagina der Ratte hervorruft, die im Abstrichbild eine Dauerbrunst (Schollenstadium) vortäuscht. Diese Veränderungen wurden von den Autoren als Kolpokeratose bezeichnet und zu einem Test (Kolpokeratosetest) ausgebaut:

Der Kolpokeratosetest wird an kastrierten Rattenweibchen durchgeführt, die 14 Tage lang Vitamin-A-frei ernährt worden sind. Vom 14. Tage an werden täglich Vaginalabstriche angefertigt. Zeigen diese Abstrichbilder eine Woche lang das Stadium des Proöstrus bis Ostrus, so können die Tiere zur Testierung verwendet werden. Die zu testierende Substanz wird je 3 bis 5 solcher Ratten per Schlundsonde verabreicht. Die Vitaminwirkung setzt meist schon am 3.Tag nach der ersten Sondierung ein. Die Abstrichbilder zeigen nun das Stadium des Diöstrus bei den Tieren an.

Der Test ist spezifisch für das Vitamin A; er ist hochempfindlich und liefert sehr zuverlässige Resultate. Die Empfindlichkeit erlaubt eine Bestimmung des Vitamins A in Mengen unter 50 µg.

Neben der biologischen Testierung, die infolge der Vorbehandlung und Haltung der Versuchstiere zeitraubend und teuer ist, wurden zur Vitamin-A-Bestimmung chemische und

physikalische Nachweismethoden ausgearbeitet. Ein erster Schritt dazu war die Entdeckung einer Farbreaktion des Vitamins A mit Arsentrichlorid im Jahre 1925 durch D r u m m o n d (107). Ein Jahr später beschrieben C a r r und P r i c e (108) die nach ihnen benannte Reaktion des Vitamins A mit gesättigter Antimontrichloridlösung in Chloroform. Diese Reaktion ist zwar schneller, leichter und nicht so kostspielig wie die biologischen Testverfahren, aber sie ist nicht absolut spezifisch, da auch einige andere nicht vitaminwirksame Carotinoide die gleiche Farbreaktion mit dem Reagenz ergeben. Eine weitere Unzulänglichkeit der Methode, die in der großen Instabilität des blauen Farbstoffkomplexes besteht, konnte 1946 durch S o b e l und W e r b i n (109, 110) behoben werden. Sie ersetzten das C a r r - P r i c e - Reagenz durch "aktiviertes" 1,2-Glyzerindichlorhydrin. Der bei dieser Reaktion mit Vitamin A entstehende Farbstoffkomplex ist bedeutend haltbarer und somit der Untersuchung leichter zugänglich. Leider erlaubt die Methode nicht den Nachweis sehr kleiner Mengen Vitamin A, da der Farbstoffkomplex einen wesentlich kleineren molaren Extinktionskoeffizienten aufweist, als der der C a r r - P r i c e - Reaktion, worunter die Empfindlichkeit der Methode leidet.

Die in dieser oder ähnlicher Weise ermittelten Vitamin-A-Werte entsprechen den Standardwerten in Internationalen Einheiten:

1 Blauwert-Einheit(= Carr-Price-Einheit)	=	33 I.E.
1 Cod-liver-oil-Einheit	=	330 I.E.
1 Blau-Einheit nach M o o r e	=	0,6 I.E.
1 Lovibond-Einheit	=	6,4 I.E.

1949 wurde das kristallisierende Vitamin-A-Acetat als Standardpräparat festgelegt. Definitionsgemäß entsprechen 0,3 μ g Vitamin-A-Alkohol oder 0,34 μ g Vitamin-A-Acetat einer Internationalen Einheit. Dementsprechend enthält 1,0 g Vitamin-A-Acetat 2,9 Millionen Internationale Einheiten.

Eine weitere Möglichkeit der Vitamin-A-Bestimmung bietet die Spektralanalyse der Substanz im U V - Bereich. Hierbei zeigt der Verlauf der U V - Absorptionskurve (Absorptionsmaximum bei 325 m μ) die Reinheit des Vitamin A-Präparates an.

Vitamin-A-Mangel und Hypervitaminosis A

Die hauptsächlichsten Veränderungen der einzelnen Organe oder Organsysteme, die durch Vitamin-A-Mangel oder nach Vitamin-A-Überdosierung auftreten, sind in der nachfolgenden Tabelle 4 zusammengefaßt. Es handelt sich dabei um Störungen, die zum Teil durch Beobachtungen am Menschen, zum Teil an Hand von Tierversuchen erforscht und beschrieben wurden (nach M o o r e (111)).

Organ oder System	Avitaminosis A	Hypervitaminosis A
Auge	Hemeranopsie Xerophthalmie	Exophthalmus
Skelettsystem	Mangelhafte Knochenbildung und Aufhebung der Knochenstruktur	Knochenerweichung und Frakturneigung
F.F.S.	Schwellung der Kupffer'schen Sternzellen	Ablagerung von Fett in den Kupffer'schen Sternzellen und in der Milz
Blut	Vielleicht eine geringgradige Zunahme der Gerinnungszeit	Haemorrhagien, begleitet von einer erheblichen Verlängerung der Gerinnungszeit
Haut	Hyper- und Parakeratosen, Vermehrung des Pigments, abnorme Trockenheit; Keratosis pilaris	Zeitweilige Verdickung der obersten Hautschicht durch gesteigerte Epithelproliferation bei Hemmung der Verhornung, wodurch die Abstoßung der obersten Zellschichten verhindert wird
Grenzmembranen	Keratinisierung der Schleimhäute	Schleimzellenbildung in normalerweise verhörnenden Epithelien
Urogenitalsystem	Reichliche Abschilferung von Epithel in Urethra und Blase; vermehrte Neigung zu Steinbildungen	Degenerative Veränderungen der Glomeruli und Tubuli
Fortpflanzungssystem	Resorption der Keimanlagen oder angeborenen Mißbildung	Resorption der Keimanlagen oder angeborene Mißbildungen

Tabelle 6: (modifiziert nach Moore (111))
Tabellarische Zusammenfassung der durch Avitaminose oder Hypervitaminose A hervorgerufenen Symptome an verschiedenen Organen und Organsystemen

Die Epithelwirksamkeit des Vitamins A

W o l b a c h und H o w e (112, 113) waren wohl die ersten, die sich mit der Histologie der durch Vitamin-A-Mangel hervorgerufenen Veränderungen näher befaßten. Sie führten exakte, histologische Untersuchungen an Vitamin-A-frei ernährten Albinoratten und Meerschweinchen durch. Dabei beobachteten sie eine ausgedehnte Keratinisierung des gesamten Epithels. Der Respirationstrakt wies diese Veränderung vor allem an den Nasenlöchern, den Nasenmuscheln, am Septum nasi, im Larynx, in der Trachea und in den Bronchien auf. Im Verdauungstrakt waren vor allem die Glandula submandibularis, die Parotis, die akzessorischen Speicheldrüsen der Zunge und des Pharynx sowie bei fortgeschrittener Avitaminose A auch die Ducti pancreatici betroffen. Im Urogenitaltrakt waren die Blase, die Ureteren, Nierenbecken, Uterus, Tuben, Epididymis, Prostata und Samenblasen keratinisiert, während das Nierenepithel und die Tubuli seminiferi unverändert blieben.

Bei Rattenmännchen wird unter Vitamin-A-Mangel Priapismus beschrieben. Testes und Hypophysenvorderlappen atrophieren, der Thymus verschwindet vollständig, während die H a s s a l l'schen Körperchen als epitheliale Gebilde an Größe zunehmen. An den Drüsen kommt es nach Auftreten des keratinisierten Epithels zur Atrophie des praeexistenten Gewebes. Dieser Prozeß beginnt meist an den Ausführungsgängen und schreitet in Richtung auf die Acini fort. In den Basalzellen wurden zahlreiche Mitosen beobachtet. Die uterinen Drüsen zeigten stets die frühestens Veränderungen. Die Mucosa uteri und die Mucosa der Tuben werden durch geschichtetes, verhornendes Plattenepithel ersetzt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden von weiteren Forschern überprüft und erweitert, wobei sie im wesentlichen zu den gleichen oder ähnlichen Resultaten gelangten.

Nach T y s o n und S m i t h (114) soll die Epithelumwandlung zuerst an der Zunge und im Nierenbecken auftreten. A o l l i , D o m a g k und L a q u e u r (115) fanden auch im Vormagen der Ratten bei Avitaminose A regelmäßig inselartige Verdickungen der Schleimhaut mit kraterförmigen Einsenkungen. C r a m e r (116) beobachtete unter Vitamin-A-Mangel eine Atrophie der Dünndarmzotten. Bereits 1922 wiesen E v a n s und B i s h o p (105, 117) auf die verhornungsvorgänge an der Vagina der Vitamin-A- frei ernährten Ratte hin. Sie fanden, daß der Vitamin-A-Mangel das Östrusstadium im Vaginalabstrich bei Rattenweibchen verlängert. Als Ursache nahmen sie eine Follikelpersistenz an. Die Keratinisierung konnte durch Zufuhr kleinster Mengen vitamin-A-haltiger Substanzen (z.B. Leber, Butter) zum Verschwinden gebracht werden. Die gleichen Beobachtungen machten auch M a c y (118) und C o w a r d (119). In einer späteren Arbeit bezweifelt E v a n s (120) seine eigene Ansicht, daß es sich bei der gemachten Beobachtung tatsächlich um eine echte Brunstverlängerung handle, da auch Kastraten unter Vitamin-A-Mangel das Östrusstadium im Vaginalabstrich aufweisen.

R e i s s und P e r é n y gelang es, durch ausschließliche Fütterung ihrer Ratten mit geschältem Reis bei diesen eine Dauerbrunst zu erzielen. Sie führten diese Erscheinung auf einen B-Vitaminmangel zurück (121). Exakte Untersuchungen von H o h l w e g und D o h r n (106, 122) ergaben jedoch, daß es sich um ein Vitamin-A-mangelsymptom handelt, das durch Zufuhr von geringen Mengen dieses Vitamins schnell und vollständig behoben werden kann. Die anhaltende, abnorme Verhornung des Vaginalepithels stellt kein brunstphänomen dar, sondern ist Ausdruck und Folge des Vitaminmangels.

Eine eingehende Beschreibung der Symptomatik des Vitamin-

A-Mangels beim Menschen gibt P i l l a t (123) 1935 auf Grund seiner in China angestellten Beobachtungen. Er sah Hemeralopie, Xerosis epithelialis, Praexerosis corneae et conjunctivae, Keratomalazie und Fundusveränderungen als Ausdruck der Avitaminose A. Weiterhin konnte P i l l a t eine Einengung des Farbsehens für blau und gelb beim A-Vitaminmangel feststellen. Eine andere Folge dieser Mangelerkrankung war eine ungenügende Sekretion der Tränen-drüsen und Meibom'schen Drüsen, wodurch es zu großer Trockenheit der Augen und zur vermehrten Bildung von Chalazien kam. Außer den Augenveränderungen wiesen die Patienten auch sonstige Schäden auf, die in abnormer Hauttrockenheit und Hyper- und Parakeratosen des gesamten Integumentes bestanden. Zahlreiche Komedonen durch Befall der Talgdrüsen, Keratosis pilaris, Glanzverlust, Pigmentverlust und Trockenheit der Haare charakterisieren den Vitamin-A-Mangel. Am Respirationstrakt fiel eine Verlagerung der Haut - Schleimhautgrenze nach cranial auf, Austrocknung der Nasen- und Mundhöhlenschleimhaut, Abnahme des Riechvermögens, Heiserkeit und Bronchiopneumonien infolge der Epithelveränderungen am Bronchialbaum auf. Der Verdauungstrakt zeigte ebenfalls Veränderungen im Sinne einer epithelialen Umwandlung der Schleimhäute: bläuliche Verfärbung des Lippenrotes, Trübung der Mundhöhlenschleimhaut, Hypo- oder Anazidität des Magensaftes infolge einer Schädigung der säureproduzierenden Drüsenzellen des Magens, sowie häufig auftretende Durchfälle als Ausdruck einer Irritation bzw. Umwandlung des Darmepithels. Das gehäufte Auftreten von Nierenbecken- und Blasensteinen ist durch die Entstehung von Apositionskernen aus den abgeschilferten Epithelien zu erklären. P i l l a t kommt auf Grund seiner Beobachtungen zu dem Schluß, daß "der Vitamin-A-Mangel beim Menschen zu einer Erkrankung des gesamten Ektoderms führt und als Systemerkrankung im weitesten Sinne des Wortes zu bezeichnen" sei.

Die grundlegenden Erkenntnisse über die Wirkung des Vitamins A auf das Epithel erarbeitete M o r i t z in seiner 1943 erschienenen Abhandlung: "Das Vitamin A als Differenzierungshemmer des gesamten Epithels" (124).

M o r i t z zeigt in dieser Arbeit an Hand von Tierexperimenten, daß sich die Wirkung des Vitamins A nicht auf die vom Ektoderm abstammenden Epithelien beschränkt, sondern sich auch auf diejenigen meso- und entodermalen Ursprunges erstreckt. Er konnte auf Grund seiner Versuche die stabilisierende Wirkung des Vitamins A auf die Differenzierungstendenz des gesamten Epithels zeigen. Innerhalb der Entwicklungsreihe des Epithels stellt die Hornzelle die höchste Differenzierungsstufe dar. Die Differenzierungstendenz des Epithels ist also auf die Verhornung hin ausgerichtet. Unter Vitamin-A-Mangel wandelt sich jedes Epithel, das noch differenzierungsfähige Basalzellen besitzt, in ein verhornendes Plattenepithel um. M o r i t z bezeichnet daher das Vitamin A als einen Differenzierungshemmer des gesamten Epithels und faßt den Vitamin-A-Mangel als "eine Systemerkrankung des Epithels aller drei Keimblätter" auf.

Die Versuche von Walter M o r i t z erlauben, einen genaueren Einblick in die Vorgänge der Epitheldifferenzierung zu gewinnen. Die fortschreitende Differenzierung des Epithels bezeichnet man als Prosoplasie. Im Verlaufe einer A-Avitaminose kann es aber außer zur Prosoplasie auch zu einer Änderung des Charakters der Epithelien kommen. Diesen Vorgang nennt man Metaplasie. Die unterschiedlichen Arten der Metaplasie wurden bisher auf verschiedenartige Entwicklungsvorgänge zurückgeführt.

M o r i t z war es möglich, bei seinen Versuchstieren an ein und demselben Objekt die einzelnen Metaplasiearten nacheinander hervorzurufen. Er konnte damit zeigen, daß es sich hierbei also nicht um verschiedene Entwicklungsvorgänge, sondern nur um unterschiedliche Stadien ein und

desselben Vorganges im Rahmen der Epitheldifferenzierung. handelt. Dadurch wurde eine genaue Unterscheidung und Benennung der einzelnen Metaplasiearten möglich und gleichzeitig gelang es, andersartig entstandene Epithelveränderungen aus dem Metaplasiekomplex herauszunehmen. Nach M o r i t z unterscheidet man daher folgende Metaplasieformen:

1. Die echte oder wahre Metaplasie, bei der das Epithel eine wirkliche Änderung seines Charakters erfährt.
(zum Beispiel Umwandlung von Zylinderepithel in Plattenepithel)
2. Die prosoplastische (progressive) Metaplasie, die eine Ausdifferenzierung des Epithels in einer bestimmten Richtung darstellt.
(zum Beispiel Umwandlung von Plattenepithel in verhornendes Plattenepithel)
3. Die anaplastische (regressive) Metaplasie, die durch Rückdifferenzierung des Epithels infolge Funktionsmangel zustande kommt.

Jede Metaplasie geht dabei über die Basalzellen. Eine unmittelbare Metaplasie gibt es nicht. Der Vorgang der Metaplasie ist an das Vorhandensein funktionstüchtiger Basalzellen gebunden, die die Differenzierung durchmachen.

Von der eigentlichen Metaplasie abzugrenzen sind folgende Vorgänge am Epithel:

- a) Die falsche oder Pseudometaplasie. Hierher gehören Epithelveränderungen, die durch histologische Akkomodation infolge äußerer Einflüsse entstanden sind.
- b) Die vorgetäuschte Metaplasie, die durch Verdrängung, Überwachsen oder Substitution durch das Nachbargewebe entstanden ist. Ebenso kann

sie durch erworbene Keimverlagerung (Aberration) hervorgerufen werden.

- c) Die Umwandlung der fetalen Epithelien. Dies ist der normale physiologischerweise ablaufende Vorgang der Epitheldifferenzierung.

Die Reihenfolge der Metaplasiearten stellt M o r i t z an Hand seiner tierexperimentellen Untersuchungen in folgender Tabelle anschaulich dar (124a):

- | | | |
|--|---|--------------------|
| 1. Ortsständiges Flimmerepithel | } | "Echte Metaplasie" |
| 2. Wuchern der Basalzellen bis zum Auftreten von Basalzellhaufen, dabei Degeneration des Flimmerepithels und Abstoßung desselben | | |
| 3. Übergangsepithel | | |
| 4. Faserepithel (mehrschichtiges Plattenepithel) | | |
| 5. Verhornendes Plattenepithel | } | "Protoplasie" |

Ebenso wie nach Vitamin-A-Mangel sind auch nach einer erhöhten Zufuhr von Vitamin A Epithelveränderungen zu beobachten. Bereits 1933 haben D o m a g k und v. D o b e n e c k (125) Veränderungen am Plattenepithel des Vormagens der Ratte nach Vitamin-A-Überdosierung beschrieben. Sie konnten nach anfänglicher Lipoidspeicherung in den verhornenden Schichten eine starke Zellvermehrung der jungen, nicht verhornenden Zellschichten feststellen. Langdauernde Hypervitaminosis A bewirkte schließlich ein völliges Fehlen der Hornschicht. In der Basalzellschicht traten zahlreiche Mitosen auf. Das Vitamin A hatte also die normalerweise im Vormagen der

Ratte vorkommende Epitheldifferenzierung gehemmt und zu einer Rückdifferenzierung geführt. Die Rückdifferenzierung eines Epithels bezeichnet man als Anaplasie. Mit den Vorgängen der Anaplasie bei einer A-Hypervitaminose haben sich S t u d e r und F r e y (126) und S t u d e r (127) in ausführlichen Untersuchungen beschäftigt und dabei unter anderem die Ergebnisse von D o m a g k und v. D o b e n e c k bestätigen können. Die differenzierungshemmende Wirkung des Vitamins A suchte man in zahlreichen Versuchen zur Therapie des Plattenepithelkarzinoms heranzuziehen (128, 129, 130), jedoch trotz maximaler Dosierung ist bisher noch kein befriedigender Erfolg erzielt worden.

Die Annahme, daß es sich bei Vitamin A um ein spezifisches Wachstumsvitamin handle, hat zahlreiche Forscher zu Untersuchungen über die Wirkung dieses Vitamins auf die Gravidität und die Entwicklung der Foeten veranlaßt. Der Vitamin-A-Gehalt der Neugeborenenleber ist nach D a n n (131) klein und kann auch durch große Carotingaben während der Schwangerschaft nicht erhöht werden. Das Gewicht der Foeten wird im Tierversuch durch eine carotinreiche Ernährung der Muttertiere während der Schwangerschaft nicht wesentlich gesteigert. V o g t (132) ist der Meinung, daß die Neugeborenenleber wegen des starken Wachstums des Embryo in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft hochgradig an Vitamin verarmt. W e n d t und L ü t g e r a t (133) vertreten die gleiche Ansicht. In mehreren Fällen konnten sie in Neugeborenenlebern keinerlei Vitamin A mehr nachweisen. Die beiden Autoren gelangten auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Überzeugung, daß die Plazenta des Menschen und der Säugetiere Vitamin A und die Carotinoide nur in beschränktem Maße passieren lasse. Sie sprechen von einer Sperrfunktion der Plazenta gegenüber diesen Substanzen. Das Verhalten der Plazenta als Sperrorgan gegenüber A Vi-

tamin und den Carotinoiden wird auch von G a e t h g e n s (134), sowie von G u g g i s b e r g (135) und N e u - w e i l e r (136) in eigenen Untersuchungen beschrieben. M. H i l d e b r a n d t (137) fand im Nabelschnurblut erniedrigte Werte des Vitamin-A-Spiegels gegenüber dem Serumvitamin-A-Spiegel der Mütter. Nachdem von M e x , M i c h e l und M u t h (138) an 2 500 gesunden, geschlechtsreifen, nichtschwangeren Frauen die Normalwerte des Vitamin-A-Spiegels im Serum bestimmt worden waren, haben L ü b k e und F i n k b e i n e r (139) das Verhalten des A-Vitamin- und Carotinspiegels in der Gravidität, unter der Geburt und im Wochenbett untersucht. Die genannten Werte wurden jeweils im Serum der Mutter, im Nabelschnurblut, im Colostrum und in der Muttermilch untersucht. Dabei zeigte der Vitamin-A-Spiegel während der Schwangerschaft und unter der Geburt deutlich erniedrigte Werte gegenüber der Norm, während sich im Wochenbett zunächst überschießende Werte ergaben. Etwa am 10. Tag post partum hatten sich A-Vitamin- und Carotingehalt wieder den Normwerten angeglichen. Auch A. H i l d e b r a n d t (140) spricht von "einer gewissen Unterbilanz" des A-Vitamin-Haushaltes zur Zeit der Schwangerschaft.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind mit der von M o r i t z vertretenen Theorie von der differenzierungshemmenden Wirkung des A Vitamins zwanglos in Einklang zu bringen. Außerdem können sie als ein weiterer Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung herangezogen werden. Die Sperrfunktion der Plazenta gegenüber Carotin und Vitamin A erhält im Lichte dieser Theorie ihre praktische Bedeutung. In der ersten Hälfte der Schwangerschaft verfügt der Foet über größere Mengen Vitamin A als am Ende der Embryonalzeit. Am Anfang des Foetallebens stehen die quantitativen Entwicklungsvorgänge im Vordergrund. Erst

im Anschluß daran erfolgt die eingehendere Differenzierung der Organe und Organsysteme. In diese Zeit fällt auch die Epitheldifferenzierung. Der Foet ist völlig verarmt an Vitamin A. Doch bereits kurze Zeit nach der Geburt, wenn es normalerweise auf die Stabilisierung des erreichten Entwicklungsgrades ankommt, erhält das Neugeborene nach L ü b k e und F i n k b e i n e r (139) mit dem Colostrum und der Muttermilch genügend Vitamin A und kann so seine Vitamindepots auffüllen.

Der differenzierungshemmenden Wirkung des Vitamins A auf das Epithel steht die differenzierungsfördernde der Östrogene gegenüber. Unter dem Einfluß von Östrogenen wird das Vaginalepithel bis zur kernlosen, verhornten Plattenepithelzelle, der Scholle, ausdifferenziert. Die direkte Wirkung der Östrogene auf das Epithel in dem angegebenen Sinn konnte durch B i g g e r s und H a r d y (141, 142) an Gewebskulturen nachgewiesen werden. Der gleiche Nachweis gelang auch Z i s k i n und M o u l t o n (143) am Epithel der Mundhöhle, sowie d e l C a s t i l l o und Mitarbeitern (144) an der Urethra. Der Vitamin-A-Mangel und die Östrogene führen also am differenzierungsfähigen Epithel zu dem gleichen Differenzierungszustand. Daraus ergab sich die Frage, ob mit entsprechend großen Mengen von A Vitamin die differenzierungsfördernde Wirkung der Östrogene aufgehoben werden kann.

B u r r i l l und G r e e n e (145) kamen bei ihren Untersuchungen durch unterschwellige Dosierung von Vitamin A zu einem negativen Ergebnis. Demgegenüber konnten H o h l w e g (146, 147) sowie K a h n und B e r n (148) tierexperimentiell eine solche Wechselwirkung eindeutig nachweisen. Durch Behandlung mit hohen Dosen Vitamin A kann eine durch Östrogenzufuhr normalerweise ausgelöste Keratinisierung des Vaginalepithels der Albino-ratte einwandfrei unterdrückt werden. Dieser als "Anti-

östrusreaktion" bezeichnete Vorgang kann zu einem für den Vitamin-A-Nachweis spezifischen Test - dem Antiöstrustest - verwendet werden. Carotin ist in diesem Test unwirksam (149).

L a s c h e t (150) stellte fest, daß auch eine einmalige Verabfolgung von Vitamin A die Epitheldifferenzierung am Vaginalepithel der geschlechtsreifen Ratte zu hemmen vermag, wenn die Dosis genügend hoch gewählt wird. Der Schwellenwert liegt bei der oralen Applikation um 25 000 IE und bei intravaginaler Verabfolgung um 12 000 IE Vitamin A (151).

Über Hautveränderungen nach percutaner Verabfolgung von Vitamin A berichteten erstmals L e w i s und R e t i (152). Sie beschrieben Verdickungen und begrenzte Desquamationen an den behandelten Hautpartien, sowie kleine, blutende Ulzerationen und Haarausfall. W e s l a w und Mitarbeiter (153, 154), S t u d e r und Mitarbeiter (126, 155, 156), S a b e l l a und Mitarbeiter (157) sowie P e n z l i n (158), K n a p p e (159) und H o h l w e g und Mitarbeiter (160) untersuchten die Hautveränderungen nach percutaner und oraler Vitamin-A-Gabe bei der Ratte. Dabei wurde eine Einzeldosis von 30 000 IE als epithelwirksamer Schwellenwert ermittelt.

Corium und Epidermis der normalen Rattenhaut haben eine glatte, ebene Berührungsfläche. Stratum germinativum, Stratum spinosum und Stratum granulosum sind nur unscharf voneinander getrennt. Ein Stratum luzidum ist nicht zu erkennen (Abb.7).

Nach 5-tägiger percutaner Behandlung mit 30 000 IE Vitamin-A-Palmetat pro Tag erscheint die gesamte Epidermis verdickt. Das Stratum germinativum ist scharf abgrenzbar und gegenüber der Norm verdickt. Die Zahl der Mitosen ist

stark vermehrt, was mit der Zählmethode nach D u s t i n (161) exakt festgestellt werden konnte. Das Stratum spinosum ist aufgelockert und zeigt unregelmäßige Kerne mit auffallend großen Nukleoli. Zwischen großen Kernen finden sich auch weite, strukturarme Zonen, bei denen nicht sicher zu unterscheiden ist, ob es sich um Kerntrümmer oder Protoplasmabestandteile handelt. Die Granulagröße am Stratum granulosum ist sehr unterschiedlich und läßt diesen Hautbezirk stark hervortreten.

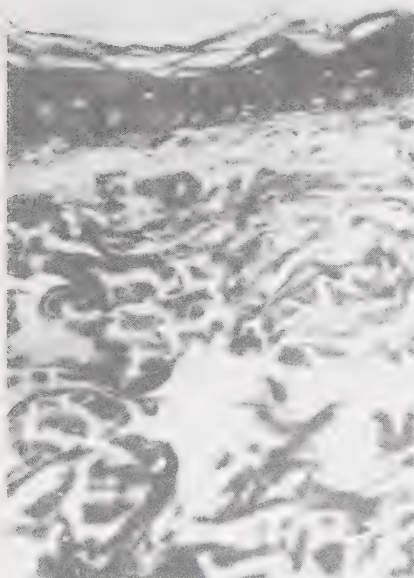


Abb. 7 Normale Rattenhaut

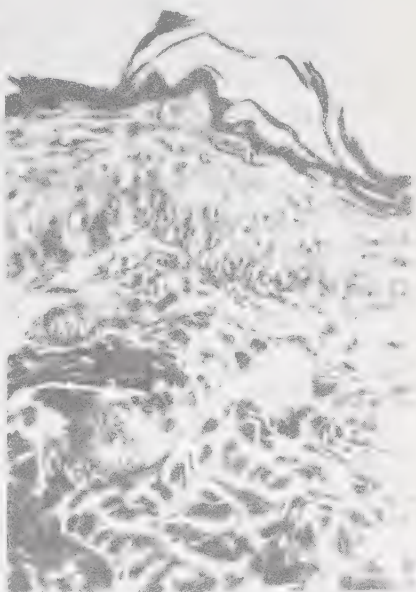


Abb.8 Rattenhaut nach
5mal 30 000 IE
Vitamin-A-Palmitat

Über die Wirksamkeit von Vitamin A auf die Fertilität
und den Foet

Wie schon beschrieben wiesen E v a n s und B i s h o p (117) schon 1922 an Hand ihrer Untersuchungen "Über die Beziehungen zwischen Fertilität und Ernährung" auf Störungen der Genitalfunktion infolge eines Vitamin-A-Mangels hin. Neben einer Herabsetzung der Fertilität zeigten die Jungen dieser Mütter einen deutlich geringeren Wachstumsanstieg, als diejenigen normalernährter Vergleichsgruppen im gleichen Zeitraum.

S h e r m a n und M c L e o d (162) stellten ebenfalls ein Absinken der Fertilitätsrate als Folge einer Vitamin-A-Mangelernährung bei Versuchstieren fest. Von den behandelten Tieren wurde eine eindeutig geringere Anzahl trächtig, als der an Kontrollgruppen ermittelten Durchschnittsnorm entsprach. Kam es trotz des Vitaminmangels zur Gravidität, so warfen diese Tiere stets nur wenige Jungen, die außerdem eine erhöhte Krankheitsdisposition, vor allem gegenüber Infektionskrankheiten, aufwiesen.

Ausführliche Untersuchungen über den Einfluß des Vitamin-A-Mangels auf die Fortpflanzungstätigkeit der Ratte wurden 1926 von P a r k e s und D r u m m o n d (163) veröffentlicht. Nach einer streng durchgeführten Vitamin-A-Mangeldiät konnten sie eine weitgehende oder vollständige Sterilität ihrer Versuchstiere erreichen. Dabei ließen weder die Keimdrüsen noch die übrigen Genitalorgane bei exakter histologischer Untersuchung irgendwelche Veränderungen erkennen. Daraus schlossen die beiden Autoren, daß die Sterilität auf einer durch den Vitaminmangel bedingten, großen körperlichen Schwäche und einem daraus resultierenden Unvermögen zur Kohabitation beruhe. Sie glaubten ihre Ansicht dadurch zu beweisen, daß nach

Verabfolgung einer vollwertigen, vitamin-A-haltigen Nahrung die normale Fortpflanzungstätigkeit bei den Versuchstieren wieder einsetzte, und die Würfe in Anzahl und Geburtsgewicht nicht von denen der Kontrolltiere abwichen.

Demgegenüber sieht E v a n s (120) eine Störung der normalen Eieinnistung als Ursache der Sterilität beim Vitamin-A-Mangel an. Er konnte bei seinen Versuchstieren (Ratten) in einem erheblichen Umfange Implantationsstörungen nachweisen. Gleichzeitig beobachtete E v a n s, daß unter Vitamin-A-Mangel während der gesamten Schwangerschaft verhornendes Plattenepithel in der Vagina der Ratten anzutreffen ist. Ein normalernährtes, trächtiges Ratte weibchen hat eine von Zylinderepithel ausgekleidete Vagina.

Bei Rindern wurde der Vitamin-A-Mangel als Folge einer langanhaltenden Trockenfütterungsperiode von H a r t und G u i l b e r t (164) beobachtet. Sie sahen als Folge dieses Vitaminmangels häufig Frühgeburten und Totgeburten. Die Frühgeburten wiesen vielfach Mißbildungen auf. Vorwiegend handelte es sich um Hemmungsmißbildungen im Bereich der Augen. Im allgemeinen ähnelte das Verwerfen der Tiere dem klinischen Bilde eines infektiösen Abortes. In mehreren Fällen kamen außerdem noch Störungen innerhalb der Nachgeburtsperiode durch unvollständige Plazentalösung hinzu. Nach manuellen Lösungsversuchen traten meist unstillbare Nachblutungen auf, denen die Kühe erlagen. Die Kälber dieser Kühe erkrankten häufig an schweren Dyspepsien, die ihren Tod herbeiführten.

Starke, atonische Genitalblutungen post partum beschreibt auch M a s o n (165). Er untersuchte den Schwangerschaftsablauf und die Fertilitätsstörungen bei A-Avitaminose ebenfalls bei Ratten. Dabei stellte auch er eine Her-

absetzung der Anzahl der Foeten pro Wurf fest. Gleichzeitig war die Tragezeit seiner Versuchstiere verlängert. Durchschnittlich kam es statt normalerweise am 21. Tage der Schwangerschaft erst am 26. Tage post coitum zur Geburt. In histologischen Untersuchungen der Plazenta^{ca} dieser Tiere fanden sich umschriebene Bezirke von Leukozyteninfiltrationen und Zelluntergängen auf der foetalen Seite. Wenig später bestätigte N e w t o n (166) die Ergebnisse M a s o n' s.

Ein Vitamin-A-Mangel schwangerer Tiere führt, wie schon die Arbeit von H a r t und G u i l b e r t (164) gezeigt hatte, neben einem Herabsetzen der Fertilitätsrate auch häufig zu Mißbildungen der Foeten. So wurde von H a l e (167) über Hemmungsmißbildungen im Bereiche der Augen bei Ferkeln berichtet, deren Mütter eine streng eingehaltene Vitamin-A-Mangeldiät erhalten hatten. In vielen Fällen fehlten den Ferkeln die Augenanlagen völlig. Auch W a t t (168) und R o k k o n e s (169) weisen auf den teratogenen Effekt des Vitamin-A-Mangels in der Gravidität hin.

Eine eingehende Beschreibung der Mißbildungen, die sich nach langdauernder Mangeldiät der schwangeren Tiere bei Foeten feststellen lassen, gaben W i l s o n und Mitarbeiter (170). Sie verabfolgten Ratten eine Vitamin-A-arme bzw. - freie Kost und ließen die so ernährten Weibchen durch gesunde, normalernährte Böcke bespringen. Nach Eintritt der Gravidität erhielt eine Reihe von Tieren diese Mangeldiät weiter. Sechs andere Versuchsgruppen bekamen an jeweils verschiedenen Tagen der Schwangerschaft eine einmalige "genügend hohe" Dosis Vitamin A per os zugeführt. Bei der erstgenannten Versuchsgruppe, die die gesamte Tragezeit A Vitamin arm ernährt worden war, konnten W i l s o n und Mitarbeiter eine Anzahl bestimmter Mißbildungen beobachten, die mit großer Regel-

mäßigkeit und Konstanz der Form bei den Foeten auftraten und von ihnen als "Vitamin-A-Mangelsyndron" bezeichnet wurden. Zu diesem Syndrom gehören: Mißbildungen der Augen, bis zum vollständigen Fehlen jeder Augenanlage; Spaltbildungen, vor allem an Lippe und Gaumen, Hautzysten, vornehmlich im Gebiet des Halses und des Rückens; Zwerchfelldefekte; Mißbildungen an den Nieren und Ureteren sowie am Genitaltrakt. Weniger häufig waren Anomalien am Aortenbogen und an Herz und Lungen zu beobachten. Nicht jedes der Versuchstiere zeigte das Vollbild des Syndroms, jedoch waren an einem Tier stets mehrere charakteristische Mißbildungen oder Defekte gleichzeitig vorhanden. Durch Verabreichung einer einmaligen Dosis Vitamin A gelang es, diese einzelnen Formen der Mißbildungen zu variieren, je nachdem zu welchem Zeitpunkt der Trächtigkeit und damit der unterschiedlichen Foetalentwicklung das Präparat gegeben wurde. Beispielsweise war es möglich durch Gabe von Vitamin A am 10., 11., oder 12. Tag der Schwangerschaft die charakteristischen Augenveränderungen, wie unvollständigen Irisschluß (Kolobom), retrolentikuläre Fibroplasie und abnormen Verlauf des Nervus Opticus zu verhindern. Ähnlich verhielten sich die anderen Mißbildungsformen. So gelang es W i l s o n und Mitarbeitern, für jede Mißbildungsform den günstigsten Zeitpunkt herauszutesten, an dem das Vitamin A zugeführt werden muß, um diese zu verhindern.

Ebenso wie der Vitamin-A-Mangel kann auch die Verabreichung hoher Dosen Vitamin A an trächtige Tiere zu Mißbildungen bei den Foeten führen. Vor allem G i r o u d und M a r t i n e t (171 bis 179) beschäftigten sich eingehend mit der teratogenen Wirkung des vitamins A. Sie gaben trächtigen Albinoratten 20 000 bis 30 000 IE Vitamin A in ölgiger Lösung per os. Diese Medikation wurde in der Zeit vom 4. bis zum 16. Tag der Schwangerschaft durchgeführt. Am 21.

Tag der Gravidität wurden die Tiere getötet. Dabei zeigte sich, daß 65% sämtlicher Keimanlagen resorbiert worden waren bzw. in Resorption begriffen waren. Die übrigen Foeten wiesen erhebliche Mißbildungen auf, unter denen vor allem Anencephalie, Mikrophthalmie und Gaumenspaltbildungen am häufigsten waren (171). In einem weiteren Versuch (172) gelang es den Autoren, die Dosisabhängigkeit der Vitamin-A-Wirkung an Hand des unterschiedlichen Ausmaßes der Mißbildungen festzustellen. Dabei führte eine tägliche Gabe von 35 000 IE per os vom 4. bis 15. Tag post coitum bei allen Tieren zur Resorption der Keimanlagen oder zu Aborten. Bei einer täglichen Dosis von 20 000 IE im gleichen Zeitraum kam es ebenfalls noch in fast der Hälfte der Fälle (48%) zur Resorption der Keimanlagen, während alle anderen Embryonen schwere Mißbildungen aufwiesen. Neben der Dosisabhängigkeit wurde von G i r o u d und Mitarbeitern auch eine Abhängigkeit der teratogenen Wirkung des Vitamins vom Zeitpunkt der Verabfolgungen festgestellt (173). Mehrere Versuchsgruppen trächtiger Wistar-Rattenweibchen erhielten 60 000 IE Vitamin A pro Tag, insgesamt 3 Tage lang. Diese Gabe erfolgte jeweils zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der Trächtigkeitsperiode. Alle Tiere wurden am 21. Tage der Schwangerschaft getötet und die Foeten untersucht. Die erste Gruppe hatte das Vitamin vom 5. bis 7. Tag der Gravidität erhalten. Hier kam es bei der größten Zahl der Tiere zu Aborten. Sehr wenig Tiere wurden lebend gefunden, und diese wiesen schwere Mißbildungen, vor allem Anencephalie, auf. Die nächste Gruppe bekam den Vitaminstoß in der Zeit vom 8. - 10. Tag der Trächtigkeit. Bei diesen Müttern wurden zahlreiche lebende Foeten gefunden, jedoch alle waren mißbildet. Die Anencephalie war auch hier noch die häufigste Mißbildung (53%). Zugleich handelt es sich dabei um den schwersten Defekt. Daran schlossen sich in der Reihenfolge der Häufigkeit folgende Mißbildungen an: Anophthalmie bzw. Mikrophthalmie,

Spina bifida und einige wenige Gaumenspalten. Im Gegensatz dazu waren in der folgenden Gruppe, die das Vitamin A vom 11. bis 13. Tag erhalten hat, bei fast allen Tieren Gaumenspalten zu finden (92%).

Einige Tiere hatten auch Linsentrübungen, jedoch keinerlei Anomalien mehr von seiten des Nervensystems. Eine Vitaminisierung vom 14. bis 16. Tag bewirkte bei einigen Foeten ebenfalls noch ein Auftreten von Gaumenspalten und grauem Star, jedoch mehr als die Hälfte aller Tiere waren ohne jede erkennbare Fehlbildung. Erfolgte die Vitamingabe zwischen dem 18. und 20. Tag der Schwangerschaft, so waren fast alle Tiere frei von Mißbildungen. Einige wenige zeigten geringgradige Linsentrübungen.

G i r o u d und M a r t i n e t (176) führten auch quantitative Untersuchungen zur Bestimmung des Vitamin-A-Gehaltes in der Leber der Muttertiere und bei den Foeten in toto durch. Dabei stellten sie fest, daß der Vitamin-A-Gehalt der Foeten nach der Behandlung der trächtigen Mütter mit hohen Dosen Vitamin A im Durchschnitt doppelt so hoch war, wie der der unbehandelten Tiere. Die Fähigkeit des Vitamins A, die Rattenplazenta zu passieren, scheint den Autoren damit bewiesen zu sein.

Neben der teratogenen Wirkung hoher Vitamin-A-Gaben wurde von C o h l a n (180) auch eine Verminderung der Fertilität als Folge dieser Medikation beschrieben. Er gab Rattenweibchen vom 2. bis zum 16. Tag post coitum täglich 35 000 IE Vitamin A per os. Von 100 besprungenen Weibchen warfen nur 10 Tiere insgesamt 74 Junge, die in 54% der Fälle Mißbildungen aufwiesen.

Diese Ergebnisse C o h l a n s wurden von G e b a u e r (181) an insgesamt 32 Tieren nachgeprüft und nicht bestätigt. Er sah bei seinen Tieren keinerlei Fertilitätsstörungen und auch keine Mißbildungen. Ebenso konnte er

selbst nach an sich toxischen Gaben von A Vitamin keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens seiner Versuchstiere feststellen. Allerdings verabfolgte er das Vitamin nicht oral, sondern intraperitoneal, so daß angenommen werden muß, daß nur geringe Mengen resorbiert worden sind und somit kein entsprechender Effekt zu beobachten war.

Problemstellung

Untersuchungen über die Wirkung des Vitamins A auf die Fertilität der Ratte

Eine Verminderung der Fertilität unter Vitamin-A-Mangel konnte bereits 1925 von S h e r m a n und M c L e o d (162) und 1928 von E v a n s (120) beobachtet werden. W i l s o n und Mitarbeiter (170), R o k k o n e s (169), W a t t (168) sowie bereits vorher H a l l e (167) wiesen auf Mißbildungen der Foeten von Vitamin-A-mangelernährten Muttertieren hin.

Auch die Verabfolgung hoher Vitamin-A-Gaben an trächtige Tiere führt sicher zu Mißbildungen der Foeten, wie insbesondere G i r o u d und Mitarbeiter zeigen konnten (171-179). Der Einfluß der Hypervitaminosis A auf die Fertilität dagegen wird von verschiedenen Forschern unterschiedlich beurteilt. Während C o h l a n (180) eine deutliche Fertilitätsminderung nach hohen Vitamin-A-Gaben bei seinen Versuchstieren beobachten konnte, gelangte G e b ' a u e r (181) auf Grund seiner Untersuchungen zu der Auffassung, daß nach hohen Dosen Vitamin A keine Störungen der Fertilität auftreten. Ebenso sah er bei seinen Versuchstieren keine Mißbildungen der Foeten.

Im Hinblick auf die sich widersprechenden Angaben in der Literatur über den Einfluß des Vitamins A auf die Fertilität, erschien es interessant, diese Frage an einem größeren Tiermaterial zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, folgende Fragen zu beantworten:

1. Welche Wirkung hat das Vitamin A auf die Fertilität der Ratte?

2. Welche Dosis kann möglicherweise als fertilitätshemmende Schwellendosis angesehen werden?
3. Welche Beziehungen bestehen zwischen dem Zeitpunkt der Vitamin-A-Verabfolgung und der Vitamin-A-Wirkung auf die Fertilität?
4. Welche Intoxikationserscheinungen waren bei den Muttertieren zu beobachten?
5. Welche Mißbildungen traten bei den Foeten in Erscheinung?

Versuchsanordnung und Durchführung

Die Untersuchungen über den Einfluß des vitamins A auf die Fertilität der Ratte wurden an insgesamt 442 Rattenweibchen durchgeführt. Zur Verwendung kamen Tiere des Rehbrücker Inzuchtstammes mit einem Körpergewicht zwischen 145,0 g und 180,0 g. Je zehn gezeichnete Tiere wurden in einem Drahtkäfig bei gleichbleibender Temperatur und Helligkeit untergebracht und mit Mischfutter gefüttert.

Der Genitalzyklus der Rattenweibchen wurde mit Hilfe täglich durchgeführter Vaginalabstriche kontrolliert. Mit einer dünnen Metallöse wurde etwas Material von der Vaginalwand abgestrichen und auf einen Glasobjektträger gebracht. Im Gegensatz zur routinemäßig üblichen Methylenblaufärbung wurden die Abstriche der Versuchstiere mit Hämatoxylin-Eosin-Lösungen gefärbt, da dadurch eine differenziertere Beurteilung des Zyklusstadiums möglich ist.

Im Stadium des Proöstrus wurden die Rattenweibchen aus den Sammelkäfigen herausgenommen und erhielten an diesem Tage eine hohe Dosis Vitamin A per Schlundsonde. Als Versuchssubstanz diente Vitamin A Palmitat in Form des Präparates A r o v i t (Hoffmann la Roche A.G.). Nach der Schlundsondenfütterung wurden die Rattenweibchen mit geschlechtsreifen Rattenböcken gepaart. Die Tiere wurden für etwa 36 Stunden beieinander gelassen.

Am 11. Tage nach dem Proöstrusstadium, also etwa 10 Tage nach der Paarung wurden die Tiere getötet. Die Bauchhöhle wurde in typischer Weise mit einem y-förmigen Schnitt eröffnet und der Uterus präpariert. Foeten und Keimanlagen gelangten zur Untersuchung.

Das Versuchsmaterial setzt sich aus 11 Versuchsgruppen zusammen:

Gruppe	Anzahl der Tiere	Vitamin-A Dosis in IE
I	60	0,2 ml Arachisöl (Kontrollen)
II.	60	1 x 30 000
III.	30	2 x 30 000
IV.	30	3 x 30 000
V.	30	4 x 30 000
VI.	30	5 x 30 000
VII.	75	1 x 60 000
VIII.	31	2 x 60 000
IX.	32	3 x 60 000
X.	33	4 x 60 000
XI.	31	2 x 120 000 unterteilt in zwei Einzel- dosen

Versuchsergebnisse

Die an den 442 untersuchten Rattenweibchen gewonnenen Ergebnisse sollen getrennt nach den einzelnen Versuchsgruppen besprochen werden.

Gruppe I (Kontrollgruppe)

60 Tiere erhielten zur Zeit des Proöstrus je 0,2 ml Arachisöl per Schlundsonde verabreicht. Von den 60 Weibchen wurden 50 trächtig. Das entspricht einer Fertilität von 83%. Alle Foeten waren gesund. Mißbildungen zeigten sich in keinem Falle. Die Anzahl der Foeten pro Wurf lag mit 9-10 im Bereich der Norm. Die in dieser Gruppe vorliegenden Verhältnisse sind für den untersuchten Tierstamm als Norm zu betrachten. Veränderungen in den übrigen Gruppen wurden zu diesen "Normaltieren" in Beziehung gesetzt.

Gruppe II

60 Tiere wurden zur Zeit des Proöstrus einmal mit je 30 000 IE Vitamin-A-Palmitat per Schlundsonde behandelt. Von diesen Weibchen wurden 43 trächtig, was einer Fertilität von 72% entspricht.

Gruppe III

30 Tiere bekamen zur Zeit des Proöstrus und an dem darauffolgenden Tag jeweils 30 000 IE Vitamin A per Schlundsonde. 21 Weibchen wurden trächtig. Die Fertilität betrug in dieser Gruppe 70%.

Gruppe IV

30 Tiere wurden mit 3x30 000 IE Vitamin A behandelt, die ihnen jeweils zur Zeit des Proöstrus und in den darauffolgenden 2 Tagen verabreicht wurden. Eine Schwangerschaft trat bei 20 Tieren ein. Die Fertilität errechnet sich daher auf 67%.

Gruppe V

30 Tiere erhielten 4 x 30 000 IE Vitamin-A-Palmitat zur Zeit des Proöstrus und an den darauffolgenden 3 Tagen. Es wurden 18 Weibchen trächtig. Damit ist die Fertilität auf 60% abgesunken.

Gruppe VI

30 Tiere wurden in entsprechender Anordnung mit 5 x 30 000 IE Vitamin A behandelt. Schwangerschaften waren nur bei 17 Weibchen nachweisbar. Die Fertilität betrug somit 57%.

Gruppe VII

75 Tiere erhielten jeweils 1x 60 000 IE Vitamin-A-Palmitat am Tage des Proöstrus. 52 Weibchen wurden trächtig. Daraus ergibt sich eine Fertilität von 69%.

Gruppe VIII

31 Tiere wurden mit 2x 60 000 IE Vitamin A behandelt. Sie erhielten das Präparat in Einzeldosen à 60 000 IE am Tage des Proöstrus und am folgenden Tage. Eine Schwangerschaft trat bei 22 Tieren auf. Die Fertilität ist mit 71% praktisch dieselbe wie in Gruppe VII.

Gruppe IX

32 Tiere erhielten 3x 60 000 IE Vitamin A. 20 Weibchen wurden trächtig. Die Fertilität betrug daher 63%.

Gruppe X

33 Tiere erhielten 4 x 60 000 IE Vitamin A. 15 Tiere wurden trächtig. Daraus ergab sich ein Absinken der Fertilität auf 46%.

Gruppe XI

31 Tiere wurden am Tage des Proöstrus und am folgenden Tage mit jeweils 120 000 IE Vitamin A behandelt. Diese

Dosis wurde in zwei Einzelgaben verabreicht. Bei 22 Tieren kam es zu einer Gravidität. Also war die Fertilität auch nach 2 x 120 000 IE gegenüber den Gruppen mit niedrigerer Einzeldosierung des Vitamins A nicht weiter vermindert. Die Fertilität betrug in dieser Gruppe 71%.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in folgender Tabelle 7 nochmals zusammenfassend dargestellt:

Gruppe	Anzahl der Tiere	Vitamin-A-Dosis in IE	Anzahl der trächtigen Tiere	Anzahl der Foeten pro Tier
I.	60	0,2 ml Öl	50 83%	9,2
II.	60	1 x 30 000	43 72%	8,2
III.	30	2 x 30 000	21 70%	10,1
IV.	30	3 x 30 000	20 67%	10,3
V.	30	4 x 30 000	18 60%	9,6
VI.	30	5 x 30 000	17 57%	9,4
VII.	75	1 x 60 000	52 69%	9,1
VIII.	31	2 x 60 000	22 71%	9,4
IX.	32	3 x 60 000	20 63%	9,4
X.	33	4 x 60 000	15 46%	8,7
XI.	31	2 x 120 000	22 71%	8,7

Tabelle 7

Die Zahl der Foeten pro Wurf und Tier war in allen Versuchsgruppen annähernd gleich, wie die entsprechenden Mittelwerte der Tabelle 7 zeigen.

Intoxikationserscheinungen der Muttertiere konnten auch nach höchsten Dosen Vitamin A in keiner Versuchsgruppe beobachtet werden. Kein Tier wurde infolge intercurrenter Infektionen verloren. Eine vermehrte Blutungsneigung war ebenfalls nicht feststellbar.

Mißbildungen der Foeten konnten ebenfalls nicht beobachtet werden. 63 ausgetragene Foeten einer zusätzlichen Versuchsgruppe, deren Mütter 3 x 30 000 IE Vitamin A in den ersten drei Tagen der Trächtigkeit erhalten hatten, waren vollständig normal entwickelt und unterschieden sich in nichts von normalen, unbehandelten Foeten. Auch nach 4 x 60 000 IE Vitamin A, in den ersten vier Schwangerschaftstagen verabfolgt, konnten keinerlei Mißbildungen festgestellt werden.

Die Verminderung der Fertilität des Rattenweibchens nach hohen Dosen Vitamin A wird in folgender graphischer Darstellung nochmals anschaulich gezeigt:

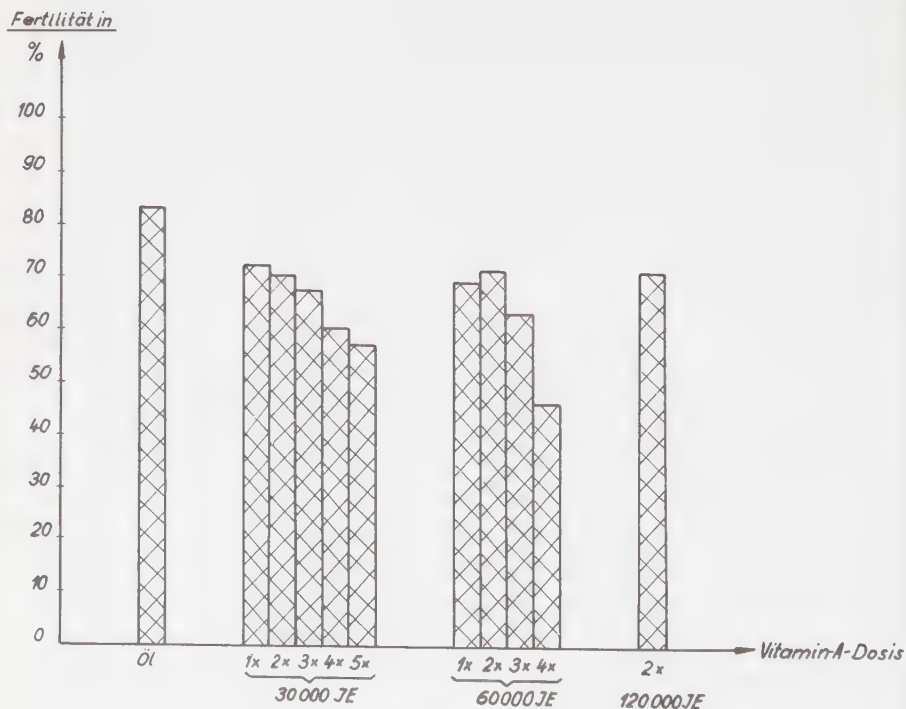


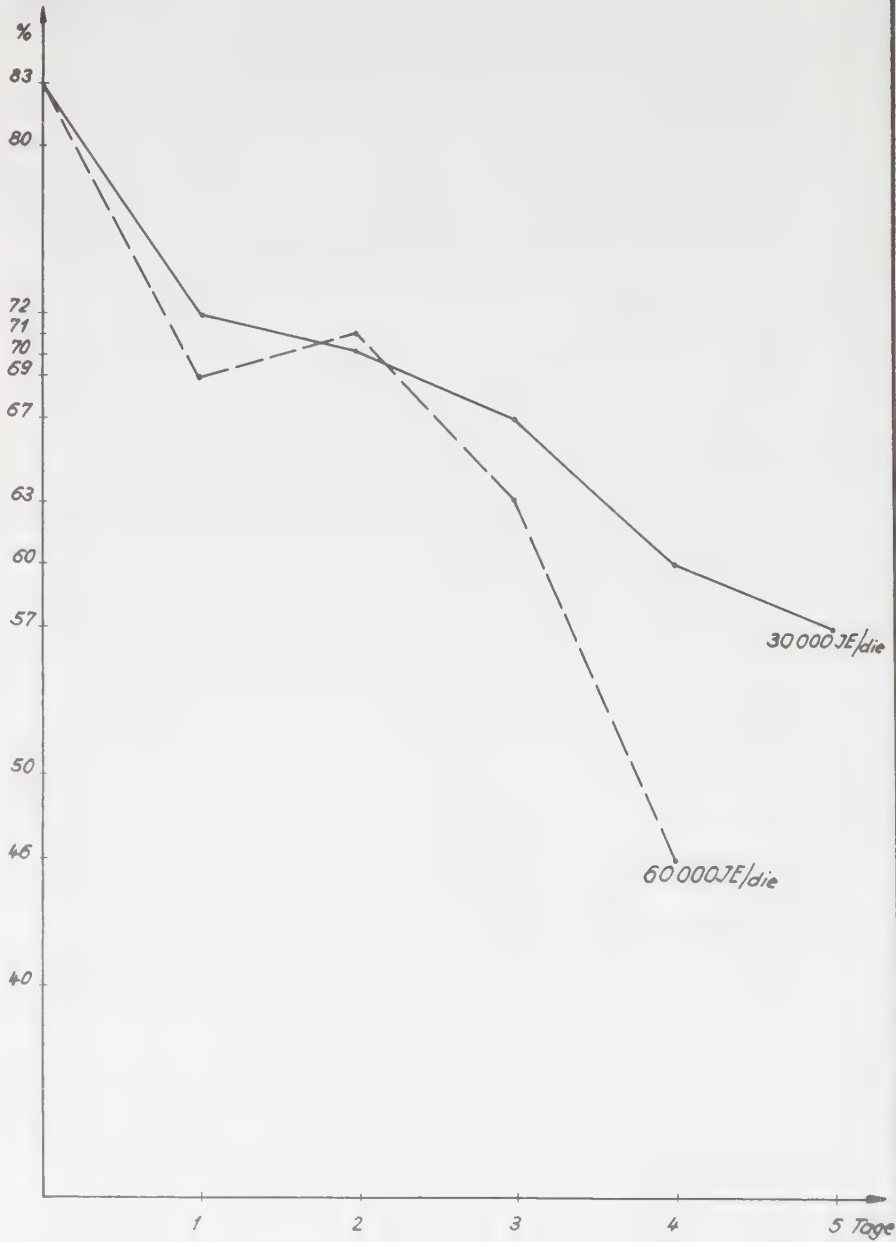
Abb. 9

Diskussion der Versuchsergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, daß nach Verabfolgung hoher Dosen Vitamin A eine Fertilitätsminderung bei der Ratte eintritt. Bei Gabe des Vitamins A über den ersten Tag nach dem Proöstrusstadium hinaus, verhalten sich Vitamin-A Dosis und Fertilität gegensätzlich. Wird das Vitamin A am Tage der Paarung oder am darauffolgenden Tage verabfolgt, so ist eine geringere Fertilitätsbeeinflussung festzustellen, als nach Zufuhr des Vitamins über drei, vier oder fünf Tage post coitum. Die Abhängigkeit der Fertilitätsbeeinflussung von der Zeitdauer der Vitaminzufuhr ist eindeutig. Der Kurvenverlauf in Abbildung 10 stellt diese Abhängigkeit nochmals anschaulich dar. In der Abbildung 10 ist die Fertilitätsminderung in % in Abhängigkeit von der Dosis Vitamin A pro Tag aufgetragen. Man erkennt deutlich, daß sowohl nach täglicher Verabfolgung von 30 000 IE Vitamin-A-Palmitat, als auch nach einer solchen von 60 000 IE die Fertilität bei mehr als dreitägiger Behandlung dem Proöstrusstadium stark absinkt. Diese Tatsache wird noch ergänzt und bestätigt durch das Verhalten der Tiere der Gruppe XI. Hier hatten die Tiere am Tage des Proöstrus und am folgenden Tage je 2 x 120 000 IE Vitamin A, unterteilt in zwei Einzeldosen, erhalten. Dennoch betrug die Fertilität 71%. Demgegenüber steht die Gruppe 10, deren Versuchstiere am Tage des Proöstrus und an den drei folgenden Tagen je 60 000 IE Vitamin-A-Palmitat bekommen hatten. Bei gleicher Gesamtdosis wie in Gruppe XI betrug die Fertilität in dieser Gruppe nur 46%.

Diese Tatsachen weisen darauf hin, daß durch die Hypervitaminose A weder die Paarung noch die Befruchtung des reifen Eies beeinträchtigt werden, sondern daß eine gestörte Nidation des befruchteten Eies im Uterus für die

Fertilität in



Fertilitätsminderung verantwortlich zu machen ist.

Die differenzierungshemmende Wirkung von Vitamin A für das gesamte Epithel ist seit der grundlegenden Arbeit von Walter M o r i t z (124) erwiesen. Während der Vitamin-A-Mangel die Enddifferenzierung der Epithelien (Verhornung) herbeiführt, kommt es nach hohen Dosen Vitamin A zur Stagnation der Differenzierungsvorgänge und schließlich zur Anaplasie. H o h l w e g (146) sowie K a h n und B e r n (148) gelang es, bei kastrierten Rattenweibchen die durch Östrogenzufuhr bedingte Keratinisierung des Vaginalepithels mit Vitamin-A-Gaben zu unterbrechen oder zu verhindern. Die dabei wirksame Schwellendosis Vitamin A betrug bei der Maus 4 000 IE, bei der Ratte 30 000 IE (182). L a s c h e t (66,150) konnte nach einmaliger Verabfolgung von 25 000 IE Vitamin A per Schlundsonde an Rattenweibchen im Stadium des Proöstrus das Schollenstadium im Vaginalabstrich nicht nachweisen. S t u d e r und Mitarbeiter (155,156) und H o h l w e g (151, 160) und Mitarbeiter ermittelten bei Untersuchungen an der Rattenepidermis 30 000 IE Vitamin A als ungefähre Schwellendosis für die Epithelwirksamkeit dieses Wirkstoffes.

Die an der Rattenepidermis und am Vaginalepithel der Ratten ermittelten Befunde lassen vermuten, das nach Vitamin-A-Gaben bestimmte Veränderungen an der Uterusschleimhaut der Tiere auftreten, die durch Nidation der befruchteten Eier verhindern oder erschweren, aber mit üblicher histologischer Technik (H.-E.- Färbung) nicht nachzuweisen sind.

P r e i s s e c k e r (47) rechnet für die Tubenwanderung der Eier bei den Nagern im Durchschnitt drei Tage. Zur Zeit des Östrus ist die Proliferationsphase im Uterus vollausgebildet. Die Blutgefäße sind stark erweitert, die Aus-

dehnung der Uteruslumina und die Hyperämie sind am größten. Nach Eintritt einer Schwangerschaft nimmt die Hyperämie in der Genitalplatte weiterhin zu. Diese Tatsachen lassen den starken Abfall der Fertilitätsrate bei Gabe von Vitamin A über den 3. Tag nach dem Proöstrusstadium hinaus verständlich erscheinen, da bedingt durch die Hyperämie vermehrt Vitamin A lokal wirksam werden kann. Die Bedeutung von Epithelfaktoren für die Fertilitätsminderung nach hohen Vitamin-A-Gaben wird weiterhin auch durch Untersuchungen von W o o l l a m und M i l l e n (183, 184) bekräftigt, die eine potenzierte teratogene Vitamin-A-Wirkung nach gleichzeitiger Verabfolgung von Vitamin A und Cortison beobachteten.

Zusammenfassung

An insgesamt 442 Rattenweibchen wurde die Wirkung von Vitamin-A-Palmitat (Arovit - Roche) auf die Fertilität untersucht.

1. Nach hohen Dosen Vitamin A kommt es zu einer Verminderung der Fertilität. Diese Fertilitätsstörung wird bedingt durch die differenzierungshemmende Wirkung von Vitamin A mit einer Nidationsstörung erklärt.
2. Bereits eine einmalige Gabe von 30 000 IE Vitamin-A-Palmitat bewirkt eine Fertilitätsminderung um 11%.
3. Es konnte eine deutliche Abhängigkeit der Vitamin-A-Wirkung vom Zeitpunkt der Verabfolgung festgestellt werden. Wurde das Vitamin A über den ersten Tag nach dem Proöstrus hinaus gegeben, so verhielten sich Vitamin-A-Dosis und Fertilität gegensätzlich.
4. Intoxikationserscheinungen bei den Muttertieren konnten nicht beobachtet werden.
5. Mißbildungen der Foeten waren nicht erkennbar. Auch bei 63 zusätzlich untersuchten, ausgetragenen Foeten, deren Mütter die in diesen Untersuchungen verwendeten Höchstdosen von Vitamin A erhalten hatten, waren keinerlei Mißbildungen nachweisbar.

13. F u n k, C. Ergebn. Physiol. biol. Chem. u.
exp. Pharmakol. 13 (1913): 125
14. F u n k, C. J. Physiol. 43 (1911/12): 397
45 (1912/13): 75
15. Mc C o l l u m, E. V. J. biol. Chem. 15 (1913): 167
u. D a v i s, M.
16. Mc C o l l u m, E. V. J. biol. Chem. 19 (1914): 245
u. D a v i s, M.
17. Mc C o l l u m, E. V. J. biol. Chem. 20 (1915): 641
u. D a v i s, M.
18. Mc C o l l u m, E. V. J. biol. Chem. 21 (1915): 179
u. D a v i s, M. 23 (1915): 231
19. O s b o r n e, T. B. J. biol. Chem. 17 (1914): 401
u. M e n d e l, L. B.
20. O s b o r n e, T. B. J. biol. Chem. 45 (1921): 227
u. M e n d e l, L. B.
21. Mc. C o l l u m, E. V. J. biol. Chem. 24 (1916): 491
u. K e n n e d y, J.
22. F u n k, C. u. J. biol. Chem. 23 (1915): 413
Mc C a l l u m, A. B.
23. D r u m m o n d, J. C. Biochm. J. 14 (1920): 660
24. M e l l a n b y, E. J. Physiology 52 (1918): LIII
25. M e l l a n b y, E. Lancet (1919): 407
 (1920): 856
26. Mc C o l l u m, E. V. Americ. J. Hyg. 1 (1921): 512
G. P. S h i p l e y,
P a r k u.
S i m m o n d s, N.
27. Mc C o l l u m, E. V. J. biol. Chem. 50 (1922): 5
S h i p l e y, G. P.
S i m m o n d s, N.
u. P a r k
28. Mc C o l l u m, E. V. Bull. John Hopkins 33 (1922):
 229

29. S t e e n b o c k, H. J. biol. Chem. 42 (1920): 131
u. B o u t w e l l, P. W.
30. v. E u l e r, B. Helv. chim. Acta 12 (1929):
v. E u l e r, H. 278
u. K a r r e r, P.
31. K a r r e r, P. Helv. chim. Acta 14 (1931):
u. M o r f, R. 833
32. K a r r e r, P. Helv. chim. Acta 14 (1931):
u. M o r f, R. 1033
33. K a r r e r, P. Helv. chim. Acta 14 (1931):
M o r f, R. u. 1036
S c h ö p p, K.
34. K a r r e r, P. Helv. chim. Acta 14 (1931):
M o r f, R. u. 1431
S c h ö p p, K.
35. K a r r e r, P. Helv. chim. Acta 16 (1933):
M o r f, R. u. 557
S c h ö p p, K.
36. K a r r e r, P. Helv. chim. Acta 16 (1933):
u. M o r f, R. 625
37. I s l e r, O. Helv. chim. Acta 30 (1947):
H u b e r, W. 1911
R o n c o, A. u.
K o f f l e r, M.
38. C a w l e y, J. D. Science (New York) 107
R o b e s o n, C. D. (1948): 346
W e i s l e r, L.
S h a n t z, E. M.
E m b r e e u, N. D.
u. B a x t e r, J. G.
39. V a n D o r p, D. A. Nature (London) 160 (1947):
u. A r e n s, J. F. 189
- 40! S u z u k i, U. J. chem. Soc., Japan 41 (1920):
405
41. H a r t w e l l, G. A. Biochem. J. 21 (1927): 1076
42. H a r r i s, L. J. Biochem. J. 22 (1928): 1475
u. M o o r e, Th.

43. Simola, P.E. Scand.arch. Physiol. 71
u. Kalaga, T. (1934): 41
44. Lewis, J.T. Rev.Soc.Argent.Biol. 10
u. Reti, L. (1934): 302
45. Ypsilante, P.H. Klin. Wschr. 14 (1935): 90
46. Tapfer, S. In: Biologie und Pathologie
des Weibes
Seitz - Amreich
Bd. I (1941): 70
Urban und Schwarzenberg,
Berlin-Wien
47. Preissecker, E. In: Cohrs - Jaffé-
Meessen
"Pathologie der Laboratoriums-
tiere", Bd. I (1958)
Springer, Berlin
Ratte
Anatomie S. 400 - 403
Eitransport 415 - 417
Genitalcyklus 417 - 422
Plazentation 425 - 430
Puerperium 430 - 431
Trächtigkeit 431 - 434
Tabelle 418
48. Green, E. Anatomy of the rat
Hafner (1955) New York
49. Drahn, F. In: Handbuch der Biologie und
Pathologie des Weibes
Halban - Seitz
Bd. I (1924)
Urban und Schwarzenberg:
Berlin - Wien
50. Clauberg, C. In: Handbuch der Gynäkologie
Stoeckel
3. neubearbeitete Auflage
Bd. IX (1936): 140
51. Powierza Akademie der Wissenschaften
Krakau
Math.-Naturwiss. Kl. (1912)
Reihe B
(zit. n.Tapfer, S. Nr. 46 S.67)

52. F i s c h e r , A. Archiv für Entwicklungs-
mechanik der Organismen
39 (1914): 578-616
53. M u n k , J. Lehrbuch der Physiologie
des Menschen und der Säugetiere
7. Auflage Berlin (1905:
54. H e n n e , O. Zentralbl. Gynäkologie
32 (1908): 121
55. S c h e f f e r , J. Mschr.Geburtsh. 28 (1908):
526
56. C l a u b e r g , C. In: Handbuch der Gynäkologie
S t o e c k e l
3. neubearbeitete Auflage
Bd. IX (1936): 129
57. C l a u b e r g , C. Klin.Wschr. 11 (1932): 373
58. A l l e n Amer.J. Anatomie 30 (1922):
297
59. L o n g , J.A. u.
E v a n s , H.M. Mem.Univ.Calif. 6 (1922): 1
60. Z o n d e k , B. u.
A s c h h e i m , S. Klin.Wschr. 5 (1925)
61. C l a u b e r g , C. In: Handbuch der Gynäkologie
S t o e c k e l
3. neubearbeitete Auflage
Bd. IX (1936): 131
62. H o h l w e g , W. In: Handbuch der Biologie
und Pathologie des Weibes
S e i t z - A m r e i c h
Bd. I (1953): 536
63. J a w o r s k i Annal.D'Endocrinol.11 (1950):
361
64. H a r t m a n n , E. Zitat bei S i m o n Nr.65
65. S i m o n , G. Inaug.Diss. Humboldt-Uni-
versität 30.9.53

66. L a s c h e t , U. Inaug.Diss. Humboldt-Uni-
versität 6,12,55
67. K u n , H. Endokrinologie 13 (1934):
311
68. K u n , H. Akadem.Anz.d.Akademie der
Wissenschaften Berlin
Math.-Naturw. Nr.8 (1934)
69. S t e i n a c h , E. Wien.Klin.Wschr. 6 u.7
(1936)
70. R z e h u l k a , G.M. Inaug.Diss. Humboldt-Uni-
versität
Berlin 1952
71. D e y , F i s c h e r , A m e r . J . P h y s i o l . 129 (1940):
B e r r y , 39
R a a n s o n
72. B r o c k h a r t A m e r . P h y s i o l . 133 (1941):
u. D e y 551
73. D e y A m e r . J . A n a t . 69 (1941): 61
74. S t i e r , E. Dtsch.med.Wschr. 64 (1938):
145
75. D r i g g s , M. Virchow's Arch.
u. S p a t z , H. 305 (1939): 564
76. H o h l w e g , W. u. K l i n . W s c h r . 11 (1932): 321
J u n k m a n n , K.
77. H o h l w e g , W. W i e n . m e d . W s c h r . 93 (1943):
553
78. H o h l w e g , W. I n : B i o l o g i e u n d P a t h o l o g i e
d e s W e i b e s
S e i t z
Bd. I (1953): 565.
79. A s c h n e r , B. W i e n . k l i n . W s c h r . (1912):
1042
80. H a t e r i u s , u. A m e r . J . P h y s i o l . 119 (1937):
D e r b y s h i r e 329

81. F a r r i s , E.J.u.
G r i f f i t h , J.A. The Rat in Laboratory In-
vestigation
2nd edition (1949): 3
Lippincott Company London
- 81a. F a r r i s , E.J.u.
G r i f f i t h , J.A. ebenda S.51-66
82. K i n g , H. Anat.Rec. 9 (1915): 213
83. H a g e m a n n , E. Ratte und Maus
Berlin (1960): 18
- 83a. H a g e m a n n , E. ebenda S. 133-153
84. S o b o t t a , J.u.
B u r c k h a r d , G. Anat.H. 42 (1910): 433
85. D o n a l d s o n , H.H. The Rat. Philadelphia (1924)
86. B l a n d a u , R. u.
S o d e r w a l l , A. Anat. Rec. 81 (1941): 4
87. H u b e r , G.C. J. Morph. and Physiol.
26 (1925)
88. S o b o t t a , J. Anat. H. 54 (1916): 163
89. L e w i s u.
W r i g h t Zitat bei H a g e m a n n ,
E. Nr. 83, S.22
90. D u v a l , M. Journ. de l'Anatomie et de
la Physiol.
25-28 (1889-1892)
91. G r o s s e r , O. In: Biologie und Pathologie
des Weibes
S e i t z - A m r e i c h
Wien - Berlin (1942): 28
92. G r o s s e r , O. ebenda S. 50
93. Z e c h m e i s t e r ,
L. Zitat in:
S t e p p - K ü h n a u -
S c h r ö d e r
"Die Vitamine und ihre kli-
nische Anwendung"
Stuttgart (1952): 14
94. I s l e r , O. Angew. Chemie 68 (1956): 547

95. S h a n t z , E.M. Science 108 (1948): 417
96. v. D r i g a l s k i In: "Die Ernährung" (1940)
H.8
97. M o o r e , Th. Biochem. J. 25 (1931): 275
98. M a t t s o n , F.H. Arch. of Biochem. 15 (1947):
M e h l , J.W. 65
u. D e u l , H.J.
99. G l o v e r , J. Biochem. J. 41 (1947): XIV
G o o d w i n , T.W.
u. M o r t o n , R.A.
100. H u n t e r , R.F. Chem. and Ind. 61 (1942): 89
101. G l o v e r , J. u. Biochem. J. 58 (1955): XV
R e d f e a r n , E.R.
102. S h e r m a n , H.C. J. amer. chem. Soc.
u. M u n s e l l 47 (1925): 1639
103. S h e r m a n , H.C. J. biol.chem. 88 (1930): 683
u. S t e e b e l i n g
104. v. D r i g a l s k i, W. Klin. Wschr. 13 (1934): 226
105. E v a n s , H.M. u. Anat. Rec. 23 (1922): 17
B i s h o p , K.S.
106. H o h l w e g , W. Z. ges. exper. Med.
u. D o h r n , M. 71 (1930): 762
107. D r u m m o n d , I.C. Biochem. J. 19 (1925): 753
108. C a r r , F.H. u. Biochem. J. 20 (1926): 997
P r i c e , E.A.
109. S o b e l , A.E. u. Anal.Chem. 19 (1947): 107
W e r b i n , H.
110. S o b e l , A.E. u. J. biol. Chem. 159 (1945):
W e r b i n , H. 681
111. M o o r e , Th. "Vitamin"
Elsevier Publishing Companie
Amsterdam-London (1957): 349
112. W o l b a c h , S.B. J. exper.Med. 42 (1925): 753
u. H o w e , P.R.

113. W o l b a c h , S.B. Arch. of Pathol. 5 (1928):
u. H o w e , P.R. 239
114. T y s o n , M.D. Amer. J. Pathol. 5 (1929):
u. S m i t h , A.H. 57
115. M o l l i , Th. Klin. Wschr. I (1933): 465
D o m a g k , G.
u. L a q u e r , F.
116. C r a m e r , W. Lancet 204 (1923): 1046
117. E v a n s , H.M. J. Metabol. Res. 1 (1922):
u. B i s h o p , K.S. 335
118. M a c y , I.G. J. biol. Chem. 73 (1927):
O u t h o u s e , J. 153
L o n g , M.L.
u. G r a h a m , A.
119. C o w a r d , K.H. J. Physiol. 67 (1929): 26
120. E v a n s , H.M. J. biol. Chem. 77 (1928):
651
121. R e i s s , M. Endokrinol. 1 (1928): 411
u. P e r e n y , St.
122. H o h l w e g , W. Proc. second. internat. Congr.
u. D o h r n , M. for sex. Res., London (1930)
Oliver & Boyd (Edinburgh a.
London) (1931): 76
123. P i l l a t , A. Merck's Jahresber. 49
(1935): 34
124. M o r i t z , W. Z. Anat. u. Entwicklungs-
gesch. 112 (1943): 271
- 124a. M o r i t z , W. ebenda, S. 298
125. D o m a g k , G. Virchow's Arch. 290 (1933):
u. v. D o b e n e c k , 385
P.V.
126. S t u d e r , A. Schweiz. Med. Wschr.
u. F r e y , J.R. 79 (1949): 382

127. S t u d e r , A. Schweiz. Z. allgemein. Pathol.
u. Bakteriolog.
13 (1950): 799
128. v. W e n d t , G. Zschr. innere Med.
5 (1950): 255
6 (1951): 225
129. S c h n e i d e r , A. Dtsch.med. Wschr. 79 (1954):
584
130. R e i n h o l d , H. Zschr.gesamt.innere Med. u.
Grenzgeb.
15 (1960): 651-(-658)
131. D a n n Biochem. J. 26 (1932): 1072
132. V o g t , E. Münchener Med. Wschr. (1934):
791 (-792)
133. W e n d , H. Klin. Wschr. 15 (1936):
L ü t g e r a t h , F. 222 (- 225)
u. K ö n i g , D.
134. G a e t h g e n s , G. "Der Vitaminhaushalt in der
Schwangerschaft"
Steinkopf (1937)
Dresden und Leipzig
135. G u g g i s b e r g , In: Biologie und Pathologie
H. des Weibes
S e i t z - A m r e i c h
2. Auflage (1942)
136. N e u w e i l e r , W. Int.Z.f. Vitaminforsch.
13 (1943): 257
137. H i l d e b r a n d t , Inaug. Diss. Bern 1938
M.
138. M e x , A. Ärztl. Fortb. 11 (1957): 98
M i c h e l , W.
u. M u t h , H.W.
139. L ü b k e , F. Int.Z.f. Vitaminforsch. 29
u. F i n k b e i n e r , (XXIX) (1958): 45 (-68)
H.
140. H i l d e b r a n d t , "Der Vitaminstoffwechsel in
A. der Schwangerschaft und im
Wochenbett". Wiss. Verlags-
gesellschaft Stuttgart (1951)

141. Biggers, J.D. J. Physiol. 131 (1956):
Clariningbold, F.J. 497
u. Hardy, M.H.
142. Hardy, M. H. Nature (London) 172
Biggers, J.D. (1953): 1196
u. Clariningbold,
P.J.
143. Ziskin, D.E. J. clin. Endocrinol.
u. Moulton, R. 8 (1948): 146
144. Del Castillo, J. clin. Endocrinol.
E.B. 9 (1949): 1362
Argonz, J.
u. Galli
Mainini, C.
145. Burrill, M.W. Endocrinol. (Am.)
u. Greene, R.R. 28 (1941): 765
146. Hohlweg, W. Z. ges. innere Med.
6 (1951): 272
147. Hohlweg, W. Klin. Wschr. 29 (1951):
193
148. Kahn, R.H. Science 111 (1950): 516
u. Bern, H.A.
149. Wohlgemuth, W. Inaug. Diss. Humboldt-
Universität
Berlin 10.6.1952
150. Laschet, U. Vitamine und Hormone
8 (1958): 157
151. Hohlweg, W. Vitamine und Hormone
u. Laschet, U. 8 (1958): 164
152. Lewis, J.T. Compt. rend. Soc. Biol.
u. Reti, L. 115 (1935): 577
153. Weslaw, W. Klin. Wschr. 17 (1938):
Wronski, B. 879
Wróblewski, A.
Wróblewski, E.

154. Weslaw, W. Klin. Wschr. 17 (1938)
Wronski, B. 777
Wróblewski, A.
Wróblewski, B.
155. Studer, A. Dermatol. 104 (1952): 1
u. Frey, J.R.
156. Studer, A. Z. exper. Med. 121 (1953):
287
157. Sabella, J.D. Proc. Soc. exper. Biol.
Bern, H.A. Med. 76 (1951): 499
u. Kahn
158. Penzlin, W. Inaug. Diss. Humboldt-
Universität Berlin 1952
159. Knappe, G. Inaug. Diss. Humboldt-
Universität Berlin 21.9.
1956
160. Hohllweg, W. Vitamine und Hormone
Knappe, G. 8 (1958): 129
u. Laschet, U.
161. Dustin, A.P. C.r. Anatomists (1938):
205
162. Sherman, H.C. J. Amer. Chem. Soc.
u. McLeod, F.L. 47 Part I (1925): 1658
163. Parkes, A.S. Brit. J. of exper. Biol.
u. Drummond, J.C. 3 (1926): 251
164. Hart, G.H. Univers. of California
u. Guilbert, H.R. Publications (1933) 549
165. Mason, K.E. Amer. J. of Anat.
57 (1935): 303
166. Newton, W.H. J. Physiol. 92 (1938): 32
167. Hale, F. Amer. J. Ophthalm. 18
(1935): 1087
168. Watt, J.A. Veter. Rec. (1956): 780
u. Barlow, R.M.
169. Rokkones, T. Internat. Zschr. Vit.
Forsch. 26 (1955): 1-

170. W i l s o n , J. G. Amer. J. Anat. 92 (1953):
R o t h , C. B. 189
u. W a r k a n y , J.
171. G i r o u d , A. Compt. rend. Soc. Biol.
u. M a r t i n e t , M. CXLVIII (1954): 1742
172. G i r o u d , A. Arch. Franc. Pediatr.
u. M a r t i n e t , M. XII (1955): 1
173. G i r o u d , A. Compt. rend. Soc. Biol.
u. M a r t i n e t , M. C XLIX (1955): 1088
174. G i r o u d , A. Arch. D'Anat. Microsc. et
u. M a r t i n e t , de Morphol. exper. 45
M. (1956): 77
175. G i r o u d , A. Compt. rend. Soc. Biol.
M a r t i n e t , M. CL (1956): 2064
u. G o u n e l l e , H.
176. G i r o u d , A. Bull. Soc. Chim. Biol.
G o u n e l l e , H. XXXIX (1957): 331
u. M a r t i n e t , M.
177. G i r o u d , A. Compt. rend. Soc. Biol.
M a r t i n e t , M. CLI (1957): 1811
u. R o u x , C.
178. G i r o u d , A. Arch. Franc. Pediatr.
M a r t i n e t , M. XV (1958): 1
u. R o u x , C.
179. G i r o u d , A. Compt. rend. Soc. Biol.
u. M a r t i n e t , M. CXLIX (1955): 452
180. C o h l a n , S. Q. Science 117 (1953): 535
181. G e b a u e r , M. Pharmazie 9 (1954): 684
182. H o h l w e g , W. Pharmazie 8 (1952): 280
183. M i l l e n , J. W. Brit. med. J. (1957): 236
u. W o o l l a m , D. H. M.
184. W o o l l a m , D. H. M. Brit. med. J. (1957): 197
u. M i l l e n , J. W.

L e b e n s l a u f

Am 6. März 1936 wurde ich , Wilhelm, Christoph, Erdmuth Weise als Sohn des Arztes Dr. med. Bernhard Weise und seiner Ehefrau Else Weise, geb. Rasmussen, geboren.. Die Schule habe ich in Freiberg in Sachsen besucht, wo ich auch 1954 das Abitur ablegte. Im gleichen Jahre begann ich das Medizinstudium an der Humboldt-Universität Berlin. Zum Wintersemester 1958 ließ ich mich an der Freien Universität Berlin immatrikulieren. Hier setzte ich das Studium der Humanmedizin fort und bestand am 1. Oktober 1960 vor dem Prüfungsausschuß für die ärztliche Prüfung in Berlin das medizinische Staatsexamen. Nach Erfüllung der für die Medizinalassistentenzeit vorgeschriebenen Klinikttätigkeit erhielt ich am 11. März 1963 die Bestallung als Arzt. Ich bin zur Zeit als wissenschaftlicher Assistent bei der I. Medizinischen Universitätsklinik der Freien Universität Berlin angestellt.

Herrn Professor Dr. Walter Hohlweg, dem ehemaligen Direktor des Instituts für experimentelle Endokrinologie der Humboldt-Universität Berlin möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und für sein gleichbleibendes Interesse an dessen Bearbeitung ergebenst danken.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. U. Laschet, der ehemaligen Oberärztin des Instituts für experimentelle Endokrinologie der Humboldt-Universität Berlin für ihre freundliche Anleitung und Hilfe bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

